

ANTIPHLOGISTISCH WIRKENDE
INDOL - DERIVATE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Uwe Kuckländer
aus Berlin

Berlin 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550821_0051

ANTIPHLOGISTISCH WIRKENDE

INDOL - DERIVATE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Uwe Kuckländer

aus Berlin

Berlin 1969



Als Dissertation angenommen am: 12.5.1969

Tag der mündlichen Prüfung: 15.7.1969

Tag der Promotion: - 1. DEZ. 1969

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Manecke

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden

geleiteten Pharmazeutischen Institut der
Freien Universität Berlin auf Anregung und
unter Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden.
Für seine stets wohlwollende Hilfe und
großzügige Unterstützung möchte ich an dieser
Stelle herzlich danken.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil	
I. EINLEITUNG	7
- Rheuma und Rheumamittel -	7
1. Nichtsteroidale Substanzen mit antiphlogistischer Wirkung	8
- Problemstellung -	23
2. Übersicht über die bisher durchgeführten Verfahren zur Darstellung antiphlogistisch wirksamer Indolelessigsäure-Derivate	24
II. VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG VON INDOMETHACIN	33
1. Darstellung von 2-Methyl-5-methoxy-indol	33
2. Darstellung von 2-Methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure	43
3. Synthese von 1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure	49
III. SYNTHESE VON INDOMETHACINANALOGEN INDOL-3-CARBON-SÄUREN	54
1. Synthese von 1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure	54
2. Synthese von 1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure	56
3. Synthese von 1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-1H-benz(g)-indol-3-carbonsäure und Strukturaufklärung von Nebenprodukten	62

	Seite
IV. SYNTHESE VON 3-ACYL-INDOL-DERIVATEN	71
V. UMSETZUNGSPRODUKTE VON INDOL-3-ALDEHYD- UND GRAMIN-DERIVATEN	76
VI. SYNTHESE VON 1-ARYL-2-METHYL-5-METHOXY-INDOL-3- ESSIGSÄURE-DERIVATEN	96
1. 1-Aryl-indol-3-essigsäuren als mögliche Präcur- soren von N-Aryl-anthranilsäure-Derivaten . .	96
2. Synthese von 1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl- 5(bzw.6)-hydroxy-indol-3-carbonsäureaethyl- ester und Strukturaufklärung der erhaltenen Produkte	98
3. Über den Mechanismus der Bildung von 5- und 6-Hydroxy-indol-Derivaten bei der Nenitzescu-Reaktion	111
4. Über die Bildung von Anilinochinon-Derivaten bei der Nenitzescu-Reaktion	117
5. Synthese von 1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6- methoxy-indol-3-acetonitril	121
6. Synthese von 1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5- methoxy-indol-3-essigsäure	124
7. Synthese von 1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-5- hydroxy-indol-3-carbonsäureaethylester und Strukturaufklärung eines Nebenproduktes . . .	130
VII. VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG VON 1,3,4,5-TETRAHYDRO- 5-OXOBENZ(c,d)-INDOL-3-CARBONSÄUREN	144
VIII. ZUSAMMENFASSUNG	150
Praktischer Teil	152
Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	153

T h e o r e t i s c h e r

T e i l

I. EINLEITUNG

- Rheuma und Rheumamittel -

Im Jahre 1962 berichtete die WHO ¹⁾ : "The rheumatic diseases are beginning to rank as Europe's most widespread, most expensive and most neglected diseases". Diese Feststellung wurde unterstützt durch die Schätzung (1963) des Arthritis and Rheumatism Council for Research ²⁾, die besagt, daß etwa 27 Millionen Arbeitstage pro Jahr in England durch rheumatische Erkrankungen verlorengehen. Die wachsende Bedeutung der rheumatischen Krankheiten zeigt auch, daß in den USA etwa ³⁾ 6 % der Bevölkerung und ⁴⁾ 3-4 % der Erdbevölkerung an rheumatischen Krankheiten leiden.

Entsprechend groß sind die Anstrengungen der pharmazeutischen Industrie, gut wirksame und verträgliche antirheumatische Stoffe zu finden. Der Begriff "antirheumatisch" erscheint allerdings zu allgemein. Mit dem Ausdruck Rheumatismus werden nämlich in ihren Ursachen und Erscheinungsbildern unterschiedliche Krankheiten zusammengefaßt ⁵⁾. Seit einigen Jahren werden daher die zur Behandlung der verschiedenen entzündlichen Bindegewebserkrankungen verwendeten Arzneistoffe als Antiphlogistika bezeichnet, wobei man unter einem Antiphlogistikum einen Stoff versteht, der eine experimentell erzeugte Entzündung verhindern oder abschwächen kann.

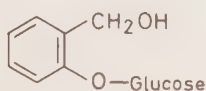
-
- | | |
|--------------------|--|
| 1) M.W. WHITEHOUSE | in: Progress in Drug Research
Vol.8, E. Jucker, Ed.
Birkhäuser Verlag, Basel, 1965, S. 324. |
| 2) ibid. | S. 325. |
| 3) T.Y. SHEN | in: Topics in Med.Chem. Vol.I
J.L. Rabinowitz, R.M. Myerson, Ed.
Interscience Division, John Wiley & Sons
New York, 1967, S. 29-78. |
| 4) K. SEIDEL | Dtsch.Apotheker-Ztg. 108, 1970 (1968). |
| 5) H. KAISER | Pharmaz. Ztg. 22, 742 (1968). |

Nach Einführung des Cortisons (1949) in die Rheumatherapie unterscheidet man zwischen steroiden und nichtsteroiden Antiphlogistika. Das Gebiet der nichtsteroiden Antiphlogistika umfaßt eine Vielzahl chemischer Verbindungen der verschiedensten Strukturen. Wie verschiedene Übersichten ^{5a) 6) 7) 8) 9) 10)} zeigen, wurde und wird gerade dieses Gebiet besonders intensiv bearbeitet, zumal es sich als schwierig erwiesen hat, ernste Nebenwirkungen der Corticosteroide auszuschalten.

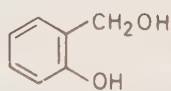
1. Nichtsteroidale Substanzen mit antiphlogistischer Wirkung

1.1 Salicylsäurederivate

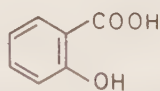
Vor etwa 90 Jahren wurde Salicin ¹¹⁾ 1, ein bereits 1830 aus der Rinde von Salix-Arten isoliertes Glykosid zur Behandlung des akuten Rheumatismus verwendet. Das Salicin wird im menschlichen Organismus zu Salicylsäure ¹²⁾ 3 abgebaut.



1



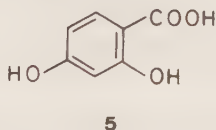
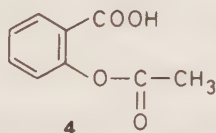
2



3

-
- 5a) Anm. 1) S. 321-429.
 6) Anm. 3) S. 29- 78.
 7) International Symposium on Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Milan, 1964, S. Garattini, M.N. Dukes, Ed., Excerpta Medica Foundation, New York, 1965.
 8) C.A. WINTER in: Progress in Drug Research Vol. 10, 139-203 (1966).
 9) S.S. Adams, R. Cobb in: Progress in Med.Chem. Vol. 5, G.P. Ellis, G.B. West, Ed. Butterworth, London, 1967, S. 59-138.
 10) W.C. KUZELL Annu.Rev.Pharmacol. 8, 357-376 (1968).

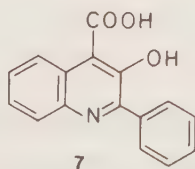
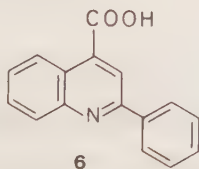
Das antirheumatische Prinzip ist wohl die Salicylsäure. Sie wird seit 1875 als Reinsubstanz verwendet, nachdem sie 1860 von Kolbe dargestellt werden konnte. Bereits 1898 wurde das Molekül chemisch abgewandelt in der Absicht, einen besser verträglichen Arzneistoff zu erhalten. F. Hoffmann stellte die Acetylsalicylsäure (Aspirin) **4** her, die sich bis auf den heutigen Tag im Arzneischatz behauptet hat.



Aus der Vielzahl der in der Folgezeit synthetisierten Salicylsäure-derivate sei die 1948 als Rheumamittel eingeführte Gentisinsäure **5**, ein Metabolit der Salicylsäure, angeführt. Unter dem Eindruck der guten antiphlogistischen Wirkung der Salicylsäure und ihrer Derivate wurden verschiedene organische Carbonsäuren untersucht.

1.2 Chinolinderivate

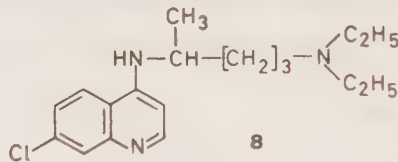
Phenylchinolincarbonsäuren, wie z.B. Cinchophen (Atophan) **6** und Oxycinchophen (Novatophan) **7** wurden einige Zeit besonders bei Gicht verwendet.



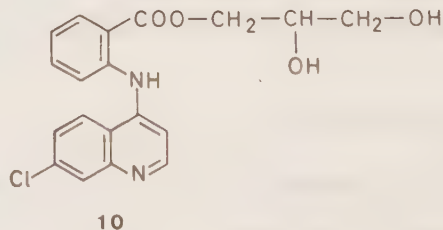
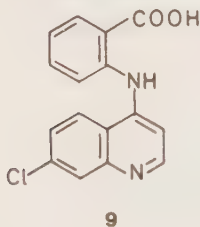
11) Anm. 3) S. 29

12) T. SOLLMANN, A Manual of Pharmacology, 6.Ed., W.B. Saunders Company, London, 1942, S. 629.

Auch andere Chinolinderivate, z.B. Chlorochin (Resochin, Silbesan) 8, Primachin und Mepacrin (Atebrin) werden in der Rheumatherapie verwendet. Möglicherweise handelt es sich jedoch bei diesen Substanzen nicht um antiphlogistische Stoffe, da sie im pharmakologischen Test keine entzündungshemmende Wirkung zeigen¹³⁾.



Das 4-Aminochinolinderivat 9, das auch ein Anthranilsäureabkömmling ist, zeigt im Tierversuch eine antiphlogistische Wirkung, die besser ist als die des Phenylbutazons (s. S. 17), während der 2,3-Dihydroxypropylester 10 dieser Säure (Glaufenin) nur noch analgetische Wirkung aufweist¹⁴⁾.



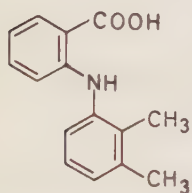
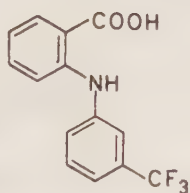
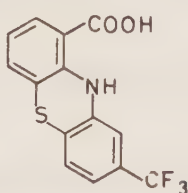
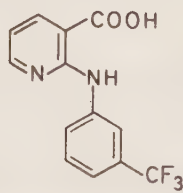
1.3 N-Aryl-anthranilsäurederivate

Strukturell ähnlich gebaute N-Phenylanthranilsäuren, wie Mefenaminsäure (Parkemed, Ponstan, Ponstyl) 11, Flufenaminsäure (Arlef) 12

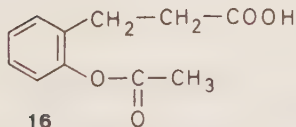
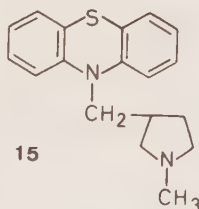
13) Anm. 2a) S. 387.

14) Pharmaz. Ztg. 23, 841 (1967).

Nifluminsäure (Nifluril) **14** zeigen eine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung. Diese bleibt erhalten, wenn beide Phenylgruppen der Flufenaminsäure durch eine Sulfidbrücke verknüpft werden ¹⁵⁾ **13**.

**11****12****13****14**

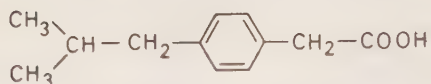
Überhaupt zeigen auch bestimmte Phenothiazine, wie Methdilazin (Dilosyn, Disyncran, Tecaryl) **15** eine antiphlogistische Wirkung, die unabhängig ist von der bei Phenothiazinen allgemein bekannten Antihistamin- bzw. Antiserotoninwirkung.

**16****15**

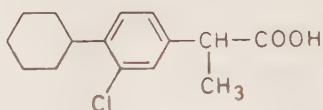
1.4 Alkancarbonsäurederivate

Die Tatsache, daß auch β -Phenylpropionsäurederivate, z.B. **16** einen gewissen antiphlogistischen Effekt zeigen, weist daraufhin, daß die Wirkung nicht streng an die durch die Salicylsäure vorgegebene

Benzoessäurestruktur gebunden ist, sondern, daß auch von Alkancarbonsäuren eine Wirkung zu erwarten ist. Tatsächlich wird die antiphlogistische Wirkung der Acetylsalicylsäure durch Ibufenac (Dytran-sin) 17 im klinischen Test um das Doppelte übertroffen.

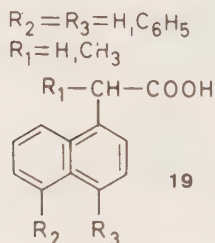


17

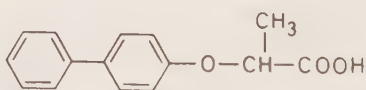


18

Ein Derivat dieser Substanzgruppe, die (+) 3-Chlor-4-cyclohexylphenyl-methyl-essigsäure 18 wird als das bisher stärkste nichtsteroide Antiphlogistikum im Tierversuch bezeichnet¹⁶⁾. Andere Derivate, wie 1-Naphthylessigsäuren 19 und Phenoxyalkancarbonsäuren 20 weisen sich ebenfalls durch antiphlogistische Effekte aus.



19



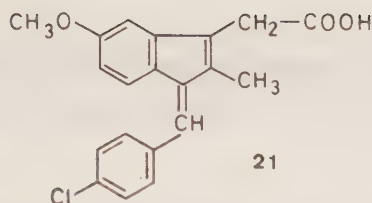
20

Sehr gute antiphlogistische Wirkung zeigt die Alkancarbonsäure 21, die ein indenanalogenes des später besprochenen Indomethacins^{17) 18) P.4)} (s. S. 20) ist.

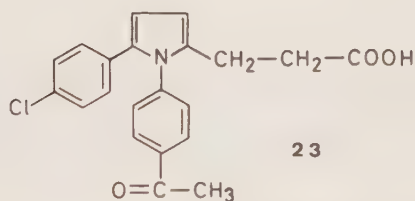
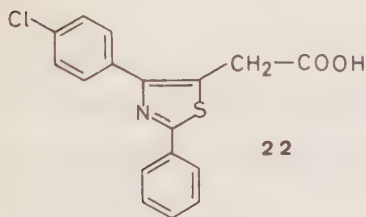
16) Anm. 3) S. 56.

17) Anm. 3) S. 48.

18) N.J. HARPER, A.B. SIMMONDS, Ed. Advances in Drug Research Vol. 4, S. 212 (1967) Academic Press Ltd.

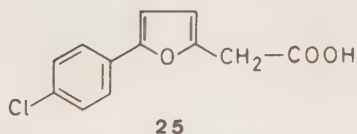
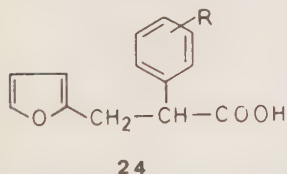


Schließlich seien noch einige weitere neue heterocyclische Alkan-carbonsäuren 22 bis 25 angeführt, die im Tierversuch antiphlogistische Wirkung zeigen.



Diaryltriazonessigsäuren 19) 20)

Diarylpyrrolpropionsäuren 21) 22)



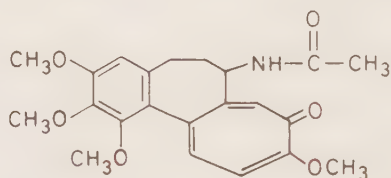
α -Aryl- β -furanpropionsäuren 23) 24)

Arylfuranessigsäuren 25)

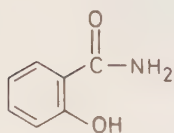
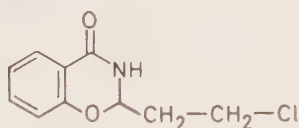
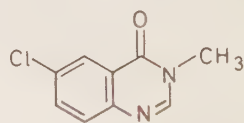
- 19a) 2. Intern. Symp. Pharmac. Chem. 22.-26. Juli Münster, 1968.
 19) Anm. 19a) K. BROWN, D.P. CATER, J.F. CAVELLA, D. CHAGOURI, D. GREEN, R.A. NEWBERRY.
 20) K. BROWN, J.F. CAVELLA, D. GREEN, A.B. WILSON, Nature 219, 164 (1968).
 21) PARKE, DAVIS & CO Belg. Pat. 633582 (1964).

1.5 Carbonsäureamidderivate

Das wohl älteste Heilmittel zur Behandlung der Gicht ist das Colchicin **26**, ein als Inhaltsstoff von *Colchicum autumnale* vorkommendes Säureamid.

**26**

Es gibt eine Reihe von Carbonsäureamiden, die auch gute antiphlogistische Wirkung zeigen. Das Amid der Salicylsäure, das Salicylamid **27** selbst wirkt zwar weniger antiphlogistisch, sondern vorwiegend analgetisch und antipyretisch.

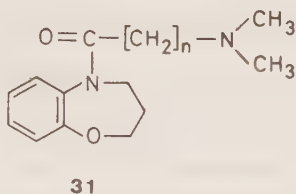
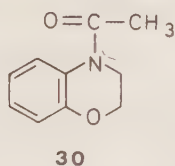
**27****28****29**

Cyclische Derivate des Salicylamids, wie 2,3-Dihydrobenz-1,3-oxazinderivate, z.B. Chlorthenoxazin (Valmorin) **28** zeigen jedoch

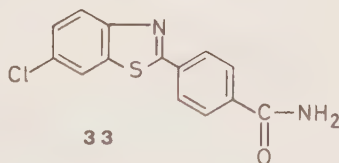
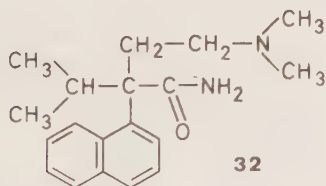
-
- 22) W.S. FRANKLIN U.S.Pat. 3168529, ref.C.A. 63, 2956 (1965).
 23) G.J. DURANT, G.M. SMITH, R.G.W. SPICKETT, Brit.Pat. 1097596, ref. C.A. 69, 27232 (1968).
 24) G.J. DURANT, G.M. SMITH, R.G.W. SPICKETT, E. SZARVASI J.med.Chem. 8, 598 (1965).
 25) J.S. KALTENBRONN, T.O. RHEE, J.med.Chem. 11, 902 (1968).

vorwiegend antiphlogistische Wirkung. Eine vergleichbare Struktur hat das antiphlogistisch wirkende Chinazolonderivat **29** ²⁶⁾.

Nach neueren Untersuchungen wirken ebenfalls 3,4-Dihydro-(2H)-1,4-benzoxazine **30** und 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-benzoxazepine **31** antiphlogistisch ²⁷⁾.



In diesem Zusammenhang erwähnenswert sind ferner die Säureamide Naftipramid **32** und Verbindungen des Typs **33**. Diese Benzthiazol-derivate sind im Tierversuch wesentlich stärker wirksam als Hydrocortison ²⁸⁾.



Interessanterweise ist beim Phenprobamat (Gamaquil) **34**, das als zentrales Muskelrelaxans verwendet wird, ein dem Phenylbutazon ver-

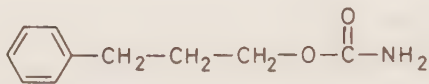
26) J. MAILLARD, M. BENARD, M. VINCENT, VO-VAN-TRI, R. JOLLY, C. MENILLET, R. MORRIN, M. BENHARKATE C.A. 69, 36066 (1968).

27) O. BUB (Knoll AG) Anm. 19a)

28) F.F. STEVENS Brit.Pat. 1093355, ref. in C.A. 69, 104281 (1968).

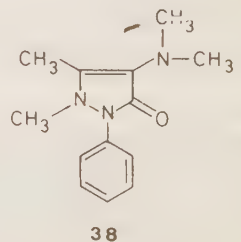
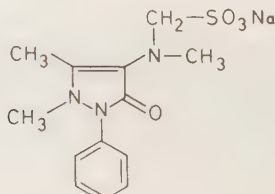
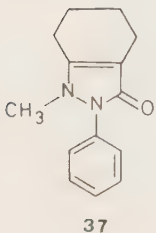
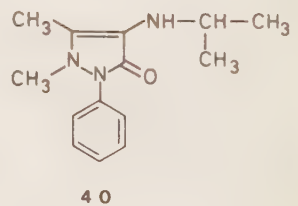
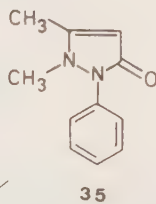
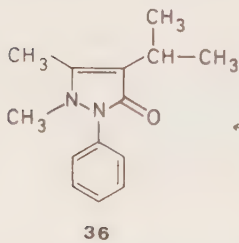
29) Anm. 9) S. 115.

gleichbarer antiphlogistischer Effekt nachgewiesen ²⁹⁾.

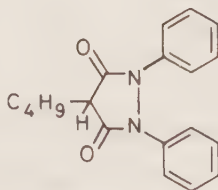


34

Auch cyclische Säureamide, die sich strukturmäßig nicht vom Salicylamid ableiten lassen, wie Pyrazol-5-one, Pyrazolidin-3,5-dione und Barbitursäuren stellen z.T. ausgezeichnete Antiphlogistika dar. Eine der ersten Substanzen der Pyrazolonreihe war das 1883 von Knorr synthetisierte Phenazon (Antipyrin) **35**. Es weist ebenso wie einige in 4-Stellung durch Alkylgruppen substituierte Derivate **36**, **37** vornehmlich analgetische und antipyretische Eigenschaften auf. Der antiphlogistische Effekt war hier weniger stark ausgeprägt als bei den in 4-Stellung durch Aminogruppen substituierten Derivaten **38**, **39**, **40**. Eine besonders starke antiphlogistische Wirkung wurde beim Amidopyrin (Pyramidon) **38** festgestellt.

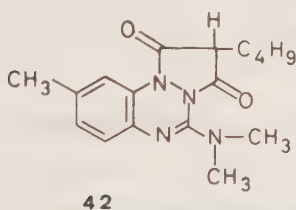


Ein 1949 dargestelltes Pyrazolidindion, das Phenylbutazon (Butazolidin, Elmedal, Phebuzine) 41, erwies sich später als das bis dahin wirksamste Antiphlogistikum. Es ist die bisher wohl am eingehendsten untersuchte Substanz, die sich trotz einiger schwerwiegender Nebenwirkungen bewährt hat.

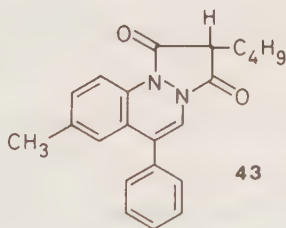


41

Abgewandelte Pyrazolidindione wurden erst kürzlich der Öffentlichkeit als stark wirksame Verbindungen vorgestellt. Es scheint, daß diese Verbindungen besser verträglich sind als das Phenylbutazon.^{30) 31)} Es handelt sich hierbei um das Azapropazon (Mi 85) 42³²⁾ und das Cinnopentazon (Scha 306) 43.



42



43

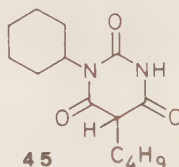
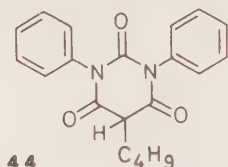
1,3,5-substituierte Barbitursäuren zeigen strukturell eine Verwandtschaft mit Pyrazolidin-3,5-dionen. Tatsächlich findet sich bei ent-

30) G. MIXICH, I. MOLNAR, Th. WAGNER-JAUREGG, Dtsch.Apotheker-Ztg. 107, 1503 (1967).

31) G. MIXICH, Helv.chim.Acta, 51, 532 (1968).

32) F. SCHATZ, Th. WAGNER-JAUREGG, in Anm. 19a).

sprechender Substitution ein antiphlogistischer Effekt. So zeigt 1,3-Diphenyl-5-butyl-barbitursäure **44** als barbitursäureanaloges ³³⁾ Phenylbutazon eine vergleichbare Wirkung .



Wie aus Untersuchungen von Senda ^{34) 35)} hervorgeht, erweist sich die 1-Cyclohexyl-5-butyl-barbitursäure **45** als die Barbitursäure mit optimaler entzündungshemmender Wirkung.

Die cyclischen Säureamide **41** bis **45** sind zwar chemisch Säureamide, sie zeigen jedoch auch Säurecharakter. Die antiphlogistische Wirkung beruht offenbar hierauf, da disubstituierte Derivate unwirksam sind.

1.6 Stickstoffhaltige 5-Ring-Heterocyclen

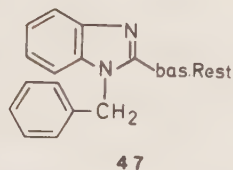
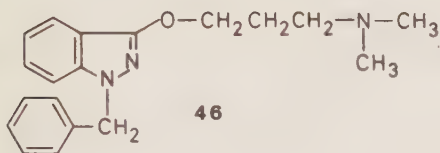
Neben den bisher besprochenen Carbonsäure- und Carbonsäureamidderivaten wurden in der Literatur antiphlogistisch wirksame Substanzen beschrieben, die Stickstoff enthalten und sich nicht ohne weiteres in das bisher verwendete Schema einfügen lassen. So zeigt Benzydamin (Tantum) **46** , ein Benzyl-1H-indazol, auch im klinischen

33) A.J. VAZAKAS, W.W. BENNETS J.med.Chem. 7, 342 (1964).

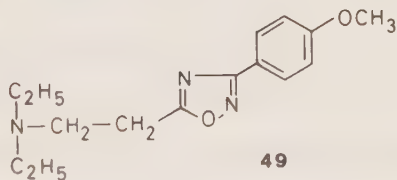
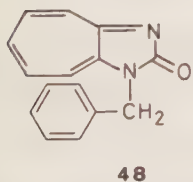
34) S. SENDA, H. IZUMI, H. FUJIMURA, Arzneimittel-Forschg. 17, 1519 (1967).

35) Brit.Pat. 1099125.

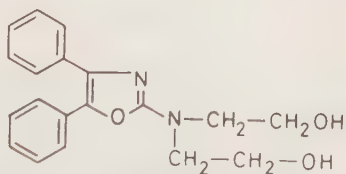
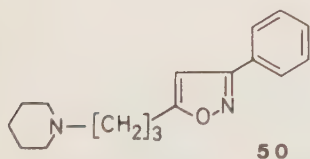
36) 37)
 Test gute Ergebnisse . Strukturmäßig ähnlich gebaute 1-Benzyl-
 benzimidazole 47 sind antiphlogistisch und analgetisch wirksam³⁸⁾ .



In diesem Zusammenhang erscheint die analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirksamkeit eines 1-Benzylcycloheptimidazol-2-on³⁹⁾ 48 interessant .



Antiphlogistische Wirkung zeigen ferner 1,2,4-Oxadiazole wie Mexo-
 lamin⁴⁰⁾ 49 und 1,2- bzw. 1,3-Oxazole^{41) 42)} 50 bzw. 51 .

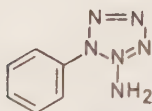
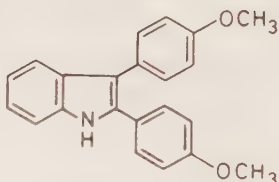


36) B. SILVESTRINI, A. GARAU, C. POZZATTI, V. CIOLI, Arzneimittel-Forschg. 16, 59 (1966).

37) G. PALAZZO, G. CORSI, L. BAIOCCHI, B. SILVESTRINI J. med.Chem., 9, 38 (1966).

38) D. RAHTZ (Schering AG Bln) in Anm. 19a).

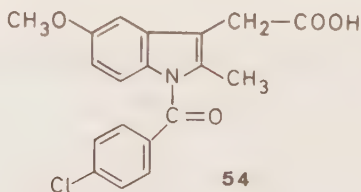
Auch das Fenamol **52** hat sich bei klinischer Untersuchung bewährt.

**52****53**

Indoxol **53** zeigt im Tierversuch einen dem Phenylbutazon vergleichbaren Effekt ⁴³⁾.

1.7 Indomethacin (Amuno, Indocid)

Seit einigen Jahren hat sich in der Praxis ein Arzneimittel bewährt, das man zu den Carbonsäuren, den Säureamiden und den 5-Ring-Heterocyclen zählen kann, es ist das Indomethacin **54**.

**54**

Im Tierversuch erwies sich diese Verbindung als hochaktiver Wirkstoff. Je nach Testmethode ist es 15- bis 85mal stärker antiphlo-

39) Anm. 9) S. 98.

40) B. SILVESTRINI, C. POZZATTI, Arzneimittel-Forschg. 13, 798 (1963).

41) H. KANO, I. ADACHI, R. KIDEO, K. HIROSE, J.med.Chem. 10, 415 (1967).

42) E. MARCHETTI, G. MATTALIA, V. ROSNATI, J.med.Chem. 11, 1092 (1968).

43) J. SZUMSZKOWICZ, E.M. GLENN, R. HEINZELMANN, J.B. HESTERS, G.A. YOUNGDALE J.med.Chem. 9, 527 (1966).

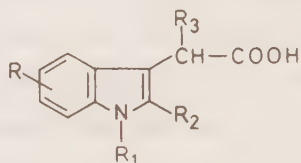
gistisch und 20mal stärker antipyretisch wirksam als Phenylbutazon⁴⁴⁾. Auch die antiphlogistische Wirkung des Hydrocortisons wird um das Vierfache übertroffen. Bei der Ratte bewirken orale Tagesdosen von nur 0,015-0,044 mg/kg noch eine Hemmung des Granulomwachstums nach sc. Wattebauschimplantation⁴⁵⁾. Indomethacin wurde daher als die am stärksten wirksame bisher bekannte antiphlogistische Substanz bezeichnet⁴⁶⁾. Auch im klinischen Test hatte sich diese Verbindung als wertvolles Arzneimittel ausgewiesen. Jedoch zeigten sich je nach Höhe der Dosierung Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspepsie u.a., sodaß Indomethacin noch kein ideales Arzneimittel darstellt, wie auch neuerdings verschiedene kritische klinische Berichte zeigen⁴⁷⁾. Es wurde kürzlich darauf hingewiesen, daß ein antiphlogistisches Heilmittel, das rheumatische Erkrankungen zum Stillstand bringen kann, noch immer nicht zur Verfügung steht⁴⁸⁾.

Daher ist es von großem Interesse, wirksamere Verbindungen zu finden. Offensichtlich besteht gegenwärtig der Trend, durch Strukturabwandlung bereits bekannter wirksamer Verbindungen zu neuen Wirkstoffen zu kommen⁴⁹⁾. Dies ist in vielen Fällen auch gelungen, wie einige Beispiele in der voranstehenden Übersicht zeigen.

-
- 44) T.Y. SHEN, R.L. ELLIS, T.B. WINDHOLZ, A.R. MATZUK, A. ROSEGAY, S. LUCAS, B.E. WITZEL, C.H. STAMMER, A.N. WILSON, F.W. HOLLY, J.D. WILLET, L.H. SARETT, W.J. HOLTZ, E.A. RISLEY, G.W. NUSS, C.A. WINTER J.Amer.chem.Soc. 85, 488 (1963).
 45) C.A. WINTER, E.A. RISLEY, Arzneimittel-Forschg. 15, 427 (1965).
 46) N.P. BUU-HOI, G. LAMBELIN, C. GILLET, J. THIRIAUX, G. MEES, Nature, 211, 752 (1966).
 47) Referiert in Anm. 10).
 48) K.J. DOEBEL (Geigy) Anm. 19a).
 49) A. KREUTZBERGER Dtsch.Apotheker-Ztg. 108, 1377 (1968).

1.8 Struktur und Wirkung von Indol-3-essigsäurederivaten

Wie aus 60 'seit 1963 erschienenen Patenten, die etwa 1700 mehr oder weniger wirksame Indolderivate umfassen, hervorgeht, ist das Gebiet der Indolessigsäuren intensiv bearbeitet worden. Relativ wenig wird über den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung berichtet; die 50) 51) 52) 53) bisher bekannt gewordenen Ergebnisse seien hier kurz zusammengefaßt.



R_1 : Substitution durch Aroyl- oder Aralkylreste führt zu den wirksamsten Verbindungen. Substitution durch Alkyl- oder aliphatische Acylreste bzw. Wasserstoff vermindert die Wirkung erheblich. Der Aroyl- bzw. Aralkylrest führt bei p-Substitution durch Chlor zu den wirksamsten Verbindungen. p-Substitution durch eine Thiomethoxylgruppe führt zu einer geringen Abnahme der Wirkung.

R_2 : Substitution durch eine Methylgruppe liefert wirksamere Verbindungen als Substitution durch eine Arylgruppe.

50) C.A. WINTER, zit. in Chem.Engn.News, 42, 37 (1964).

51) Anm. 3) S. 47.

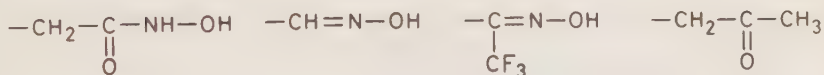
52) T. Y. SHEN in Anm. 7) S. 13-20.

53) Anm. 9) S. 91.

R : Substitution durch Amino-, α,α -Dimethyl- oder Hydroxylgruppen
 3 führt zu Derivaten, deren Wirkung im Vergleich zu H- oder methylsubstituierten Derivaten geringer ist.

R : Substitution in 5-Stellung durch Methoxyl-, Allyloxyl-, Acetyl-, Dimethylamino- und Methylgruppen bzw. ein Fluoratom ergibt Verbindungen, die wirksamer sind als durch Wasserstoff oder Chlor substituierte Derivate.

Versuche, die freie Säurefunktion durch andere Gruppen zu ersetzen, z.B.



führten zu Verbindungen mit geringfügiger Wirkung.

- Problemstellung -

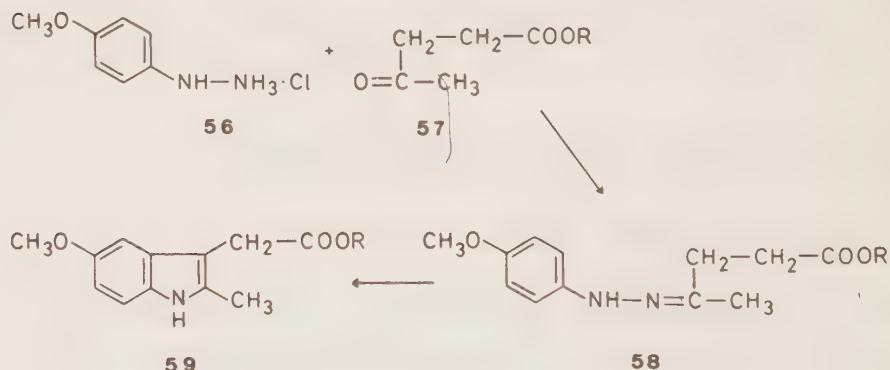
Die unter 1. aufgeführten Ergebnisse sollten eine brauchbare Grundlage zur Herstellung neuer wirksamer und gut verträglicher antiphlogistischer Indolderivate sein.

Die chemische Abwandlung eines Moleküls ist stets durch die Variationsfähigkeit der verwendeten Synthese begrenzt. Mein Bestreben war es zunächst, einen neuen Syntheseweg zu finden, auf dem es dann möglich sein sollte, neuartige Derivate vom Typ des Indomethacins darzustellen.

2. Übersicht über die bisher durchgeführten Verfahren zur Darstellung antiphlogistisch wirksamer Indolessigsäurederivate

2.1 Ringschluß nach Fischer

Bei der zuerst beschriebenen Synthese⁴⁴⁾ ging man von der 2-Methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure(59A) aus. Diese war bereits 1955 von^{54) 55)} E. Shaw nach der Fischerschen Indolsynthese aus dem p-Methoxyphenylhydrazon des Lävulinsäureesters dargestellt worden:



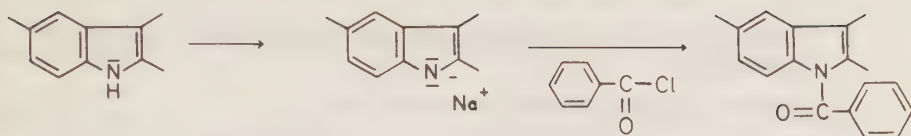
Der Benzoylrest in 1-Stellung ließ sich nicht direkt durch Umsetzung mit einem Säurechlorid einführen, da der Indolstickstoff kaum⁵⁶⁾ basische Eigenschaften zeigt. Die Elektronendichte am Stickstoff läßt sich aber durch Alkalisalzbildung so erhöhen, daß Umsetzung

54) E. SHAW, J.Amer.chem.Soc. 77, 4319 (1955).

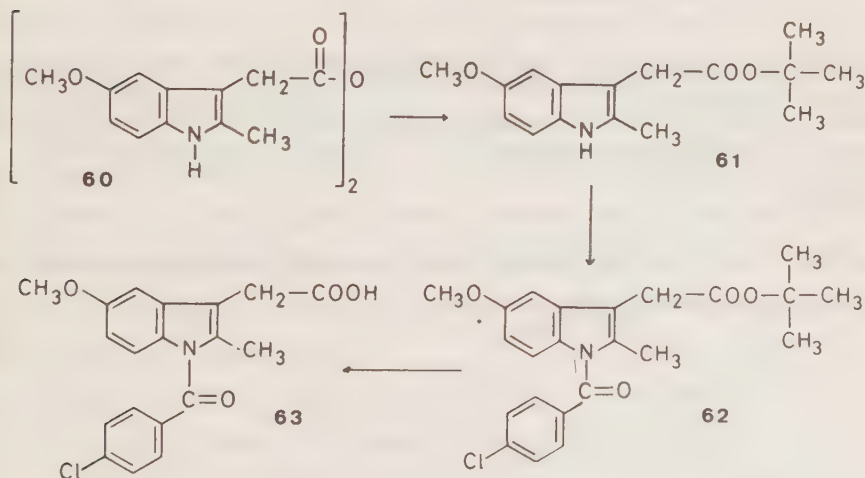
55) E. SHAW, D. WOLLEY, U.S. Pat. 2890223, ref. in C.A. 53, 22018 (1959).

56) The Chemistry of Heterocyclic Compounds, W.C. Sumpter, F.M. Miller, 1954, Intersc. Publ. New York, S.1.

mit Säurechloriden erfolgt:



Jedoch muß zur Einführung des Benzoylrestes die freie Säuregruppe in 3-Stellung geschützt werden. Als Schutzgruppen kommen nur solche in Betracht, die nach Einführung des Benzoylrestes wieder leicht entfernt werden können. Die normale Veresterung mit primären Alkoholen ist nicht brauchbar, da die Benzoylgruppe bereits bei Behandlung mit verdünnter Säure oder Alkalien abgespalten wird⁵⁷⁾. Die Synthese wurde daher über den tertiären Butylester, der sich pyrolytisch leicht in die freie Säure umwandeln läßt, wie folgt durchgeführt:



Der Aufbau des Indomethacinmoleküls nach diesem Verfahren:

- a) Herstellung des Indolessigsäurederivates durch Fischer-ringschluß
- b) Schutz der Säuregruppe in 3-Stellung
- c) Einführung des Acylsubstituenten in 1-Stellung
- d) Abspaltung der Säureschutzgruppe

ist im Laufe der Jahre in einer Vielzahl von Patenten^{+))} variiert worden.

Die Einführung des tertiären Butylrestes als Säureschutzgruppe ge-
 lingt nach dem im Schema gezeigten Verfahren^{P.1) P.2) P.14) P.28)}
 und auch nach folgenden Methoden:

- a) alkalisch katalysierte Umesterung^{P.8)}
- b) Umsetzung der Indolessigsäure mit Isobuten^{P.30)}
- c) Herstellung von 61 nach Fischer aus dem Lävulinsäure-
 tertiären-butylester^{P.12) P.48)}.

Die Abspaltung der tertiären Butylgruppe wurde durch trockenes Er-
 hitzen durchgeführt^{P.14) P.28) DBP 1232150} oder durch Kochen in
 Benzol mit p-Toluolsulfonsäure^{P.8) P.30)} bzw. mit trockenem HCl
 in Benzol^{P.49)}.

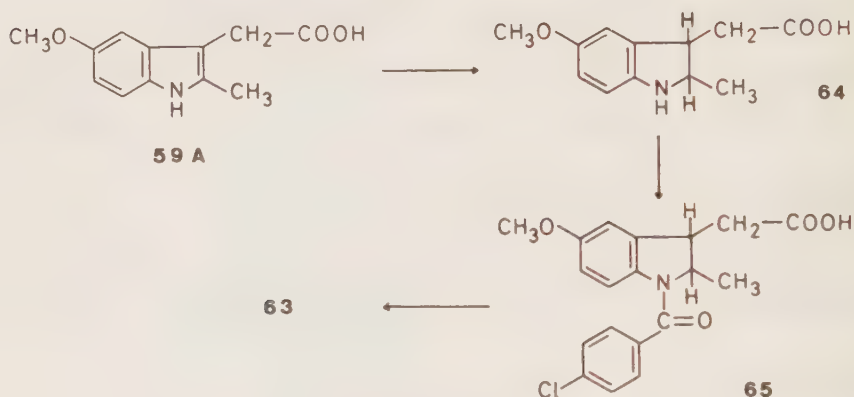
Neben der tertiären Butylgruppe wurde auch die Verwendung anderer Schutzgruppen beschrieben:

+) P.1 bis P.62, s. Anhang S. 225ff.

Schutzgruppe	Herstellung	Spaltung zur Säure	Lit.
Aethylester		enzymatisch	P.8
Methylester		Methylsulfonsäure in HCOOH	P. 49
Benzylester		H ₂ auf Pd/C	P.1, P.14, P.17, P.28, DBP 1232150
Triphenyl- methylester	Triphenylbrom- methan	keine Angaben	P.12
Tetrahydro- pyranylester	Dihydropyran	p-Toluolsulfon- säure / Aethanol	P.30, P.11
Phthalimido- methylester		HCL/Toluol	P.49
Säureamid		HNO ₂	P.1 DBP 1232150

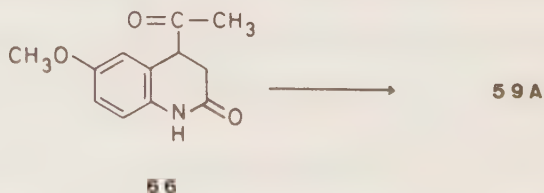
Die Verknüpfung des Acylrestes mit dem Indolskelett wird meist durch Darstellung des Natriumsalzes des Indolessigesters und nachfolgende Behandlung mit Säurehalogeniden, -anhydriden, -aziden oder aktivierten Estern (z.B. p-Nitrophenylester) durchgeführt. Diese Methode liefert relativ geringe Ausbeuten, daher wurden auch andere Verfahren erprobt, z.B. wurde die Reduktion von 59 A zum Indolinderivat 64 (P.1) P.3) P.33) P.35) verschiedentlich beschrieben. Als Reduktionsmittel sind Sn/HCl und H₂/Ni verwendet worden. Die Ausbeuten liegen unter 20 % d.Th. Diese Indolinderivate lassen sich jedoch als normale sekundäre Amine direkt alkylieren (P.3) P.33) P. 35) oder acylieren (P.1) P.15). Das läßt sich, wie ein Patent zeigt, zur Herstellung von Indomethacin ausnutzen, indem das dargestellte Acylindolinderi-

vat 65 durch Oxydation mit Chloranil in Indomethacin überführt wird.
 N-Benzyl-indolinderivate können mit Monoperphthalsäure zum Indolderi-
 vat oxydiert werden^{P.35)}.



2.2 Ringschluß nach Ochiai und Takahashi

Das Indol-3-essigsäurederivat **59 A** läßt sich jedoch nicht nur durch Fischerringschluß herstellen, sondern auch, wie erst kürzlich be-
 richtet⁵⁸⁾, durch Umwandlung von Hydrocarbostyrylderivaten:

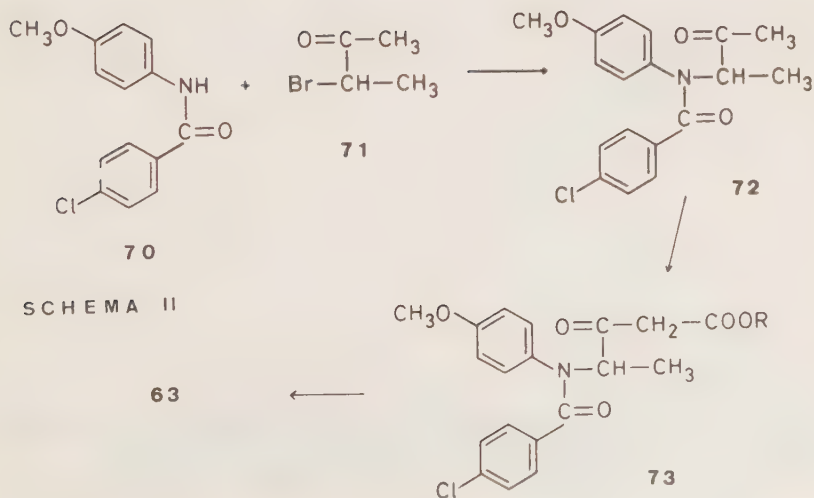
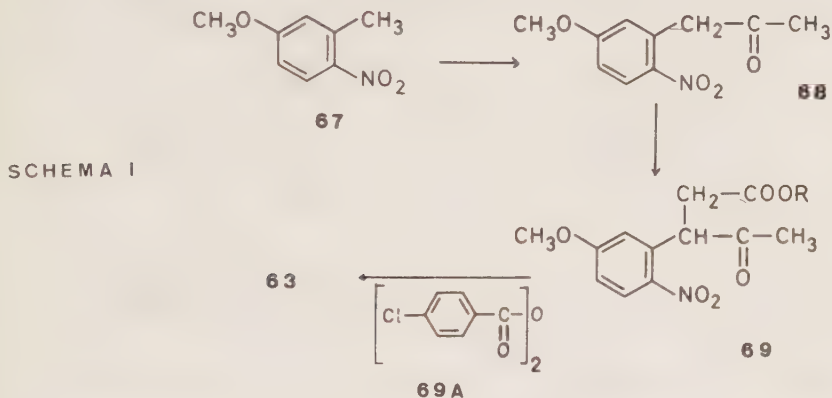


58) E. OCHIAI, M. TAKAHASHI,

Chem.pharmac.Bull., 14, 1272 (1966).

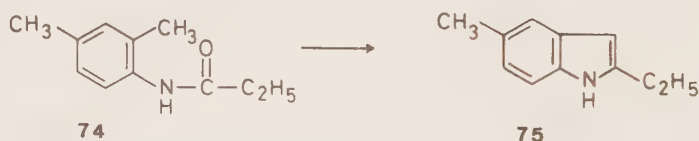
2.3 Ringschluß nach Reissert und Bischler

Andere Methoden zum Aufbau des Indomethacinmoleküls lehnen sich an die Reissertsche (Schema I) bzw. Bischlersche (Schema II) Indolsynthese an



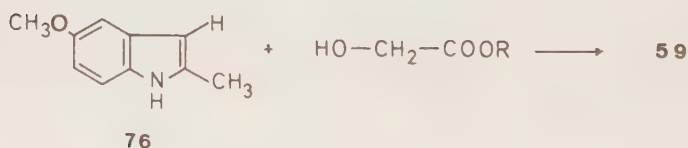
2.4 Ringschluß nach Madelung

In verschiedenen Patenten wird das Indolessigsäuremolekül durch Einbau des Essigsäurerestes in das intakte Indolmolekül hergestellt. Das hierzu erforderliche in 3-Stellung unsubstituierte Indol⁶¹⁾ (P.35) läßt sich z.B. nach Madelung⁶¹⁾ herstellen:



2.5 Der Einbau des Essigsäurerestes kann dann nach folgenden Methoden (Methode A^{P.24}, Methode B^{P.25}, Methode C^{P.22}, Methode D^{P.30}, Methode E^{P.39}, Methode F^{P.40}) durchgeführt werden:

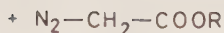
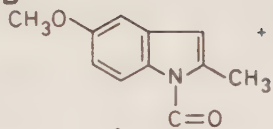
METHODE A



-
- 59) REISSERT Ber.dtsch.chem.Ges. 29, 639 (1896), 30, 1030 (1897).
 60) BISCHLER Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 2860 (1892).
 61) MADELUNG Ber.dtsch.chem.Ges. 45, 1128, 3521 (1912).

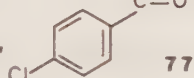
76

METHODE B



METHODE C

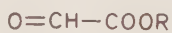
+69A



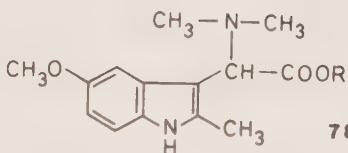
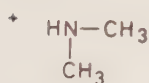
77

58

METHODE D



76

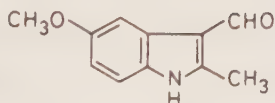


78

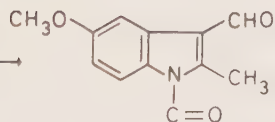


59

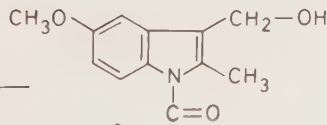
METHODE E



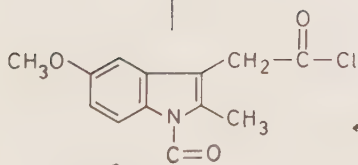
79



80



81



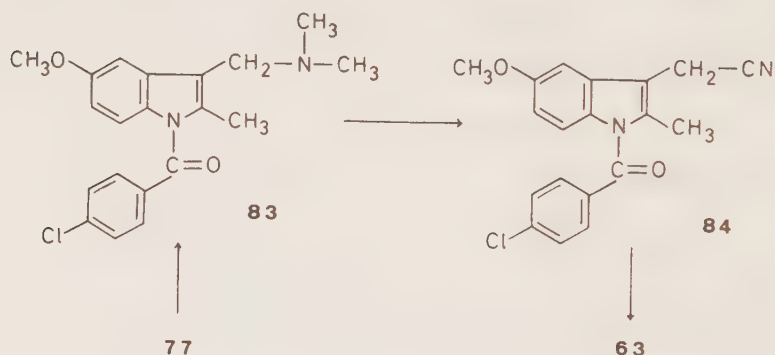
82

63



Der unter Methode F aufgeführte Syntheseweg ist wahrscheinlich nicht gangbar, da unter den Bedingungen der Nitrilverseifung mit Sicherheit der N-Benzoylrest abgespalten wird.

METHODE F



Bei dem Versuch **85** durch eine Claisen-Kondensation mit Essigester nach der Patentvorschrift ^{P.8)} in **86** zu überführen, erhielt ich jedoch stets nur neben viel amorphem, vermutlich polymerem Material ein schwer lösliches Produkt, das im IR-Spektrum jedoch keine Carbonylabsorption zeigte. Die UV- und IR-Spektren der erhaltenen Substanz zeigen im Vergleich zum Ausgangsprodukt kaum Unterschiede, im NMR-Spektrum (Abb.1) tritt dagegen kein Signal für eine Methylgruppe auf, sondern ein Singulett bei 3,3 ppm für vier Protonen. Die spektroskopischen Eigenschaften und die gefundenen Elementaranalysen sprechen für das Diphenyläthanderivat **88**.

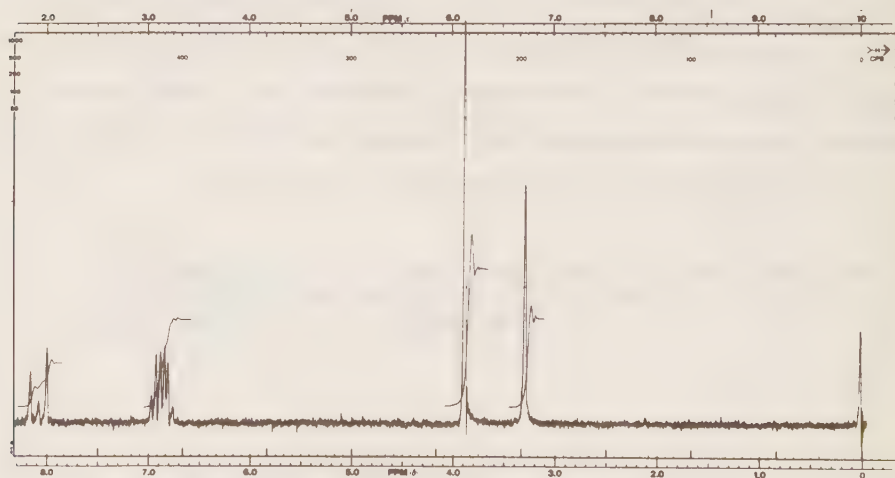
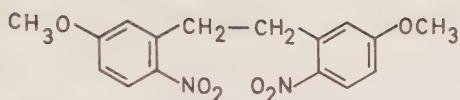


Abb. 1: NMR-Spektrum von **88** in AsCl_3

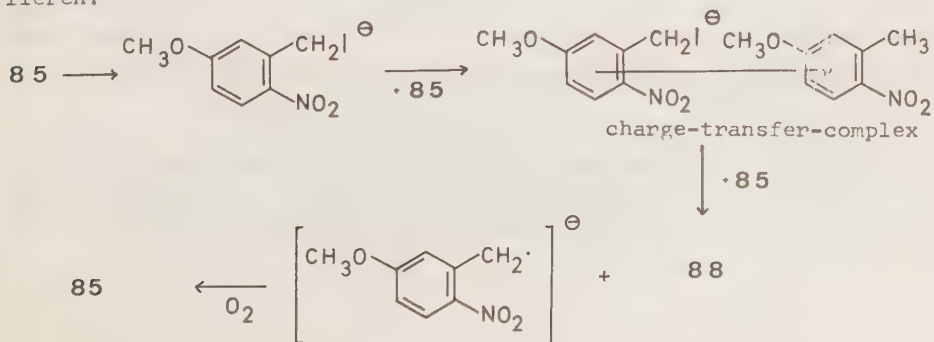
62) J.B. BELL, H.G. LINDWALL, J.org.Chemistry, 13, 547 (1948).



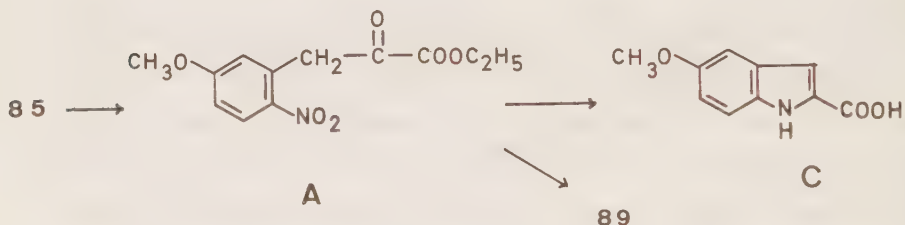
88

Reissert hatte bereits 1897 o,o'-Dinitrodibenzyl als Nebenprodukt⁶³⁾ bei derartigen Kondensationen mit Oxalester erhalten. Produkte dieser Art sind als Ausgangsstoff für verschiedene Arzneimittel (Pertofran, Tofranil) von Interesse und daher ist die Darstellung von Diphenylaethanderivaten aus o-Nitrotoluolabkömmlingen genauer^{64) 65) 66)} untersucht worden. Dabei ist im Verlauf der Reaktion⁶⁷⁾ ein großer Sauerstoffverbrauch festgestellt worden; durch Einwirkung von Sauerstoff konnte die Ausbeute erhöht werden⁶⁴⁾.

Ich versuchte nun die Bildung des Dibenzylderivates 88 zu vermeiden, indem ich die Claisen-Kondensation mit Essigester in einer Stickstoffatmosphäre durchführte. Jedoch konnte ich wieder nur 88⁶⁸⁾ isolieren. Wie neuere Untersuchungen zeigen, findet eine radikalische Autoxydation auch in Abwesenheit von Sauerstoff statt, als Elektronenakzeptor fungiert das unionisierte Nitrotoluolderivat.⁶⁸⁾ Die Umsetzung von 85 zu 88 wäre nach folgendermaßen zu formulieren:



Die Claisen-Kondensation von **85** mit Oxalester zu **A** und anschließende reductive Cyclisierung zu **C** ist bereits⁶²⁾ durchgeführt worden und konnte von mir unter Verwendung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ und NaHSO_3 reproduziert werden, ohne daß ich die Bildung von **88** beobachten konnte. Jedoch erhielt ich bei dieser Umsetzung außer **A** ein Produkt **89** vom Schmelzpunkt 180° .



Im UV-Spektrum der Verbindung treten treten Maxima bei 208 (4,28) 261 (4,06), 306 (3,26) nm (lg) auf. Im IR-Spektrum (Abb. 2) ist eine vermutlich durch Wasserstoffbrücken zu niedrigen Wellenzahlen verschobene OH-Bande feststellbar. Ferner finden sich im Carbonylbereich bei $1650\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ Banden.

Das Kernresonanzspektrum zeigt ein scharfes austauschbares Signal bei 10,4 ppm sowie ein Singulett für 2 Protonen bei 3,5 und ein Signal bei 3,8 ppm für 3 Protonen. Nach den Elementaranalysen handelt es sich um ein Produkt $(\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3)_x$. Denkbar wäre nach diesen

-
- 63) A. REISSERT Ber.dtsch.chem.Ges. 30, 1039, 1052 (1897)
 64) U.S.Pat. 2965681, ref. in C.A. 55, 22246 d (1961).
 65) U.S. Pat. 2764580, ref. in C.A. 51, 4447 g (1957).
 66) Ungar.Pat. 149380, ref. in C.A. 58, 11369 i (1954).
 67) T. Tsuruta, R. Nagatomi, J. Furukawa, Bull.Inst.Chem.Res. (Kyoto), 30, 46-47 (1952).
 68) G.A. Russel, A.J. Moye, E.G. Janzen, S. Mak, E.R. Talaty, J. org.Chemistry, 32, 143 (1967).

Ergebnissen das Entstehen von 89.

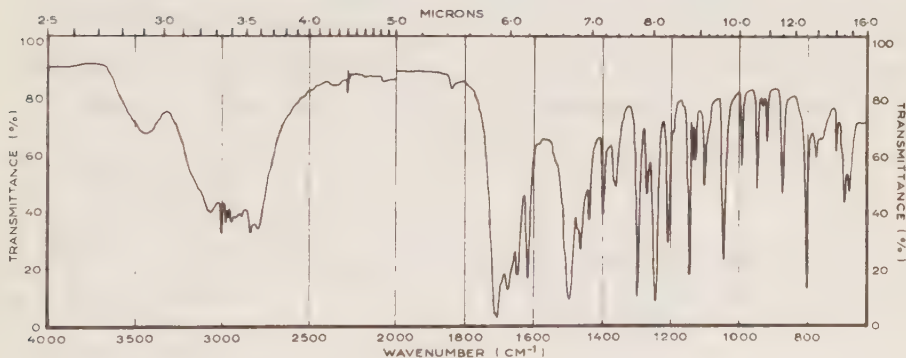
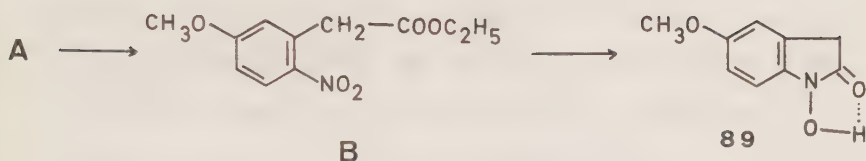


Abb.2: IR-Spektrum von 89 in KBr

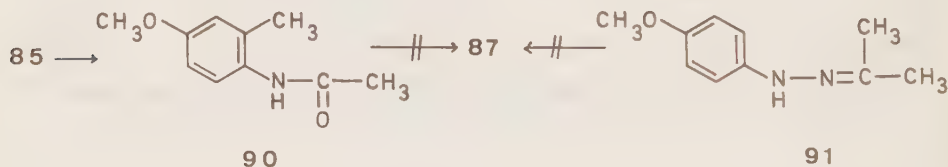
Vermutlich ist das Phenylbrenztraubensäurederivat **A** infolge thermaler Decarbonylierung (Vergleiche z.B. Luminalsynthese^{68a)}) in das o-Nitrophenylbrenztraubensäurederivat **B** übergegangen. o-Nitrophenylbrenztraubensäure läßt sich durch Behandlung mit Zn/H₂SO₄^{68b)} bzw. H₂ und Pd/C^{68c)} in 1-Hydroxy-oxindol überführen. Offenbar ist

68a) M. RISING, J. STIEGLITZ,
68b) W.B. WRIGHT, K.H. COLLINS
68c) F.J. CARLO

J.Amer.chem.Soc. 40, 728 (1908).
J.Amer.chem.Soc. 78, 221 (1956).
J.Amer.chem.Soc. 66, 1420 (1944).

das intermediär gebildete **B** bei Behandlung mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ / NaOH ebenfalls bis zum 1-Hydroxy-oxindol **89** reduktiv cyclisiert worden.

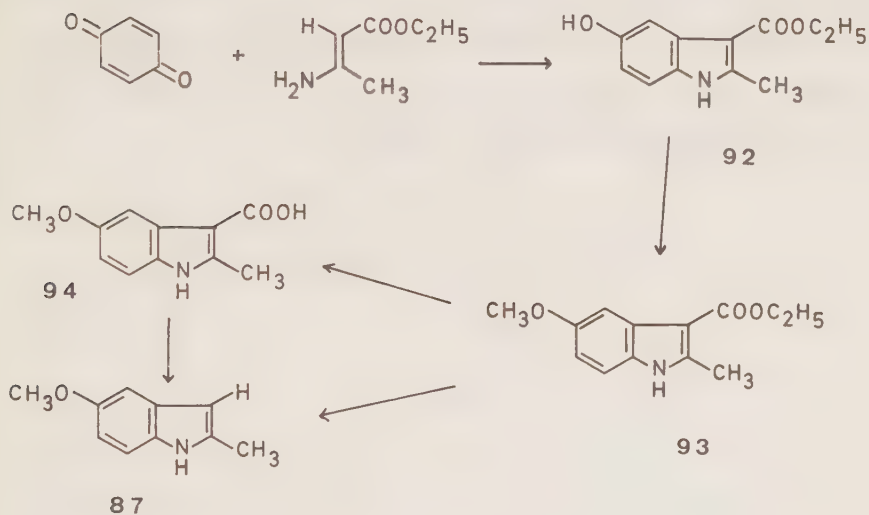
Da die Umsetzung von **85** zu **87** nach dem Reissertschen Verfahren nicht gelungen war, versuchte ich nun den Indol-Ringschluß nach Madelung⁶¹⁾ durchzuführen. Das Nitroderivat **85** ließ sich nach⁶⁹⁾ durch Reduktion in das entsprechende Amin und dies ins Acetylderivat **90** überführen. Jedoch mißlang der Ringschluß zum Indol **87** unter den verschiedensten Bedingungen, obwohl auf diese Weise⁷⁰⁾ 2-Methylindol darstellbar ist⁷¹⁾, wie ich aufgrund eigener Versuche bestätigen kann. Offenbar läßt sich die Indolsynthese nach Madelung nur bei Derivaten durchführen, die im Kern nicht oder nur durch⁷¹⁾ Alkylgruppen substituiert sind⁷²⁾.



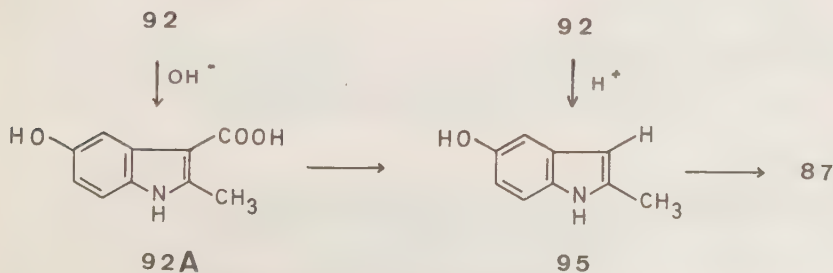
Auch nach der Fischerschen Indolsynthese ließ sich 2-Methylindol⁷³⁾ herstellen. Die analoge Umsetzung von **91** zum 5-Methoxyderivat **87** gelang wiederum nicht. Offensichtlich bereitete die Synthese⁷⁴⁾ von **87** nach Fischer auch anderen Autoren Schwierigkeiten, da die Ausbeute nicht über 1 % lag.

-
- 69) R.D. HAWORTH, A. LAPWORTH J.chem.Soc. 123, 2987 (1923).
 70) J. ALLEN Org.Synth.Coll.Vol.III, S. 597, John Wiley (1955).
 71) L. MARION, W.R. ASHFORD, Can.J.Research, 23B, 26 (1945).
 72) J.R. PIPER, F.J. STEVENS, J.org.Chem. 27, 3134 (1962).
 73) Organikum, VEB, D.V.W. Berlin 1965, S.560.
 74) N.B. CHAPMAN, K. CLARKE, H. HUGHES, J.chem.Soc. 1965, 1425.

75)
 Nenitzescu hatte das Indol 87 in geringer Menge auf dem Weg
 92 - 93 - 94 - 87 hergestellt. Nach Aussage von Beer u.a. soll
 76)
 87 direkt durch Hydrolyse von 93 mit wässrig-alkoholischem Alkali
 in guter Ausbeute (ohne nähere Angaben) entstehen. Es gelang mir
 jedoch auf diesem Weg nicht, das Indol 87 in größerer Menge
 darzustellen.



Auch durch alkalische Hydrolyse von 92 ließ sich 87 über 92 A und 95 in nicht befriedigender Ausbeute darstellen.



"Indol-3-carbonsäureester sind gegen Hydrolyse stabil", behaupten verschiedene russische Autoren⁷⁷⁾. Die auch von mir festgestellte schwere Verseifbarkeit dieser Derivate ist wohl durch die vinyloge Säureamidstruktur zu erklären.

Im UV-Spektrum von 92A (Abb.3) tritt bei Anwesenheit einer Base ein Maximum bei 325 nm auf. Diese Tatsache ließe sich im Zusammenhang mit einem bei in 1-Stellung unsubstituierten 3-Acyl- und 3-Formyl-indolderivaten auftretenden Maximum bei 318 und 332 nm (Abb.4 u.12) durch Polarisierung zu B erklären. Dies erscheint plausibel, wenn man bedenkt, daß Indolenin-3-methylen-Derivate^{77a)} ebenfalls ein zusätzliches Maximum bei 330-350 nm zeigen.

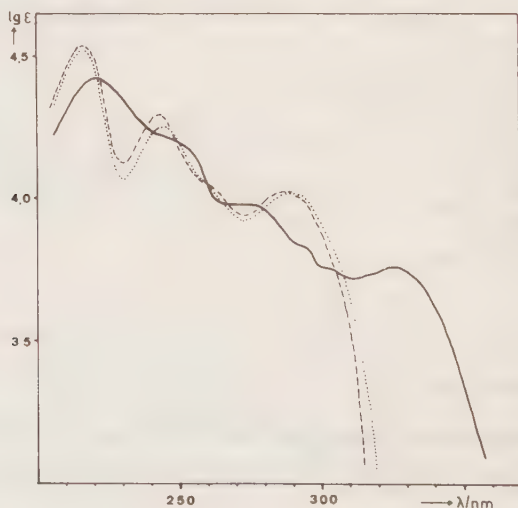


Abb.3: UV-Spektrum von 92A ... (in Aethanol) und — (in 0,01 n aeth.KOH) sowie von 93A - - - (in Aethanol oder 0,01 n aeth.KOH)

- 75) C.D. NENITZESCU Bull.Soc.Chim.roum. 11, 37-43 (1929).
 76) R.J.S. BEER, K. CLARKE, H.F. DAVENPORT, A. ROBERTSON
 J. chem.Soc. 1951, 2029.
 77) F.A. TROFIMOV, V.I. NOZDRICH, A.N. GRINEV, V.I. SHVEDOV
 Pharm.Chem.J. 7, 385 (1967).

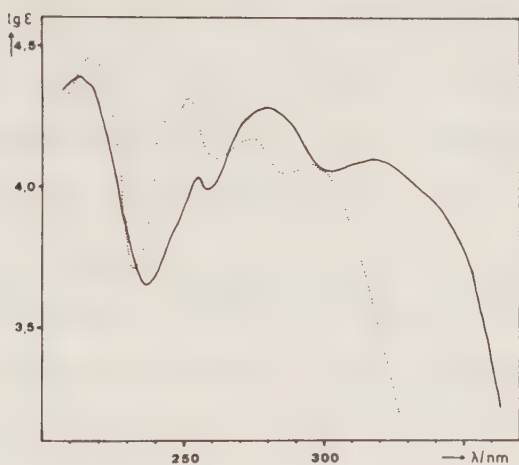
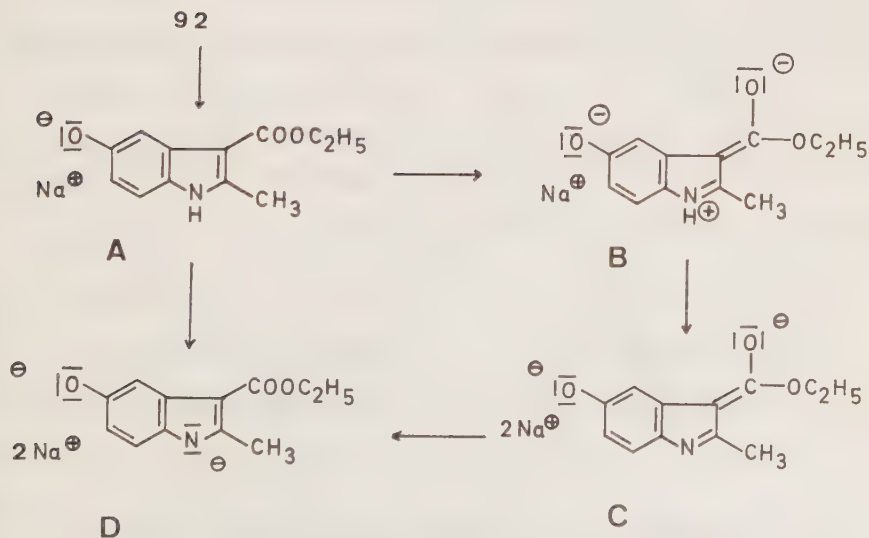
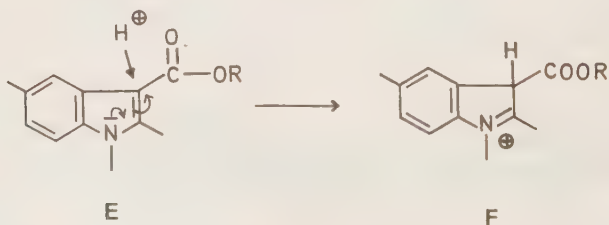


Abb.4: UV-Spektrum von 150 in Dioxan und 0,01 n aeth. KOH —



Allerdings könnte das Maximum bei 325 nm von **92A** auch durch die Bildung des Phenolat-Anions **A** (auch Phenol zeigt bei Anwesenheit einer Base eine bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximums um 17 nm) bedingt sein, zumal im UV-Spektrum der entsprechenden Methoxyverbindung **93A** bei Zusatz einer Base keine Änderung eintritt (Abb.3). Das bei **93A** in 0,01 n aethanolischer KOH fehlende Maximum bei 330 nm spricht jedoch nicht gegen die Formulierung **B** für **92A**, da das Maximum bei 325 nm auch bei anderen Indol-3-carbonyl-Derivaten, wie z.B. 5-Benzoyloxy-3-acetyl-indol, ausbleiben kann^{77b)}. Vermutlich wird durch Ausbildung der Formen **B** bzw. **C** der nukleophile Angriff des Hydroxylions am Carbonyl erschwert. Bei den notwendigerweise drastischen Hydrolysebedingungen erfolgt teilweise⁷⁶⁾ Decarboxylierung.

Wie Grinev u.a.⁷⁸⁾ 1958 bei 1-Benzyl-indol-3-carbonsäurederivaten feststellten, gelingt die saure Hydrolyse mit H_2SO_4 in CH_3COOH bei gleichzeitiger Decarboxylierung in 70%iger Ausbeute. Offenbar steht das Elektronenpaar des Stickstoffs infolge Protonierung zu **F** nicht mehr zur Verfügung, um die mesomere Form **B** ausbilden zu können, worauf ein nukleophiler Angriff am Estercarbonyl erfolgen kann. Nach Verseifung decarboxyliert die als heteroanaloge 1,3-Dicarbonylverbindung vorliegende Säure besonders leicht.



77b) J. SZMUSZKOVICZ J.org.Chem. 27, 515 (1962).

78) A.N. GRINEV, W.N. ERMAKOVA, A.P. TERENCEV.
Dokl.Akad.Nauk.SSSR 121, 862 (1958).

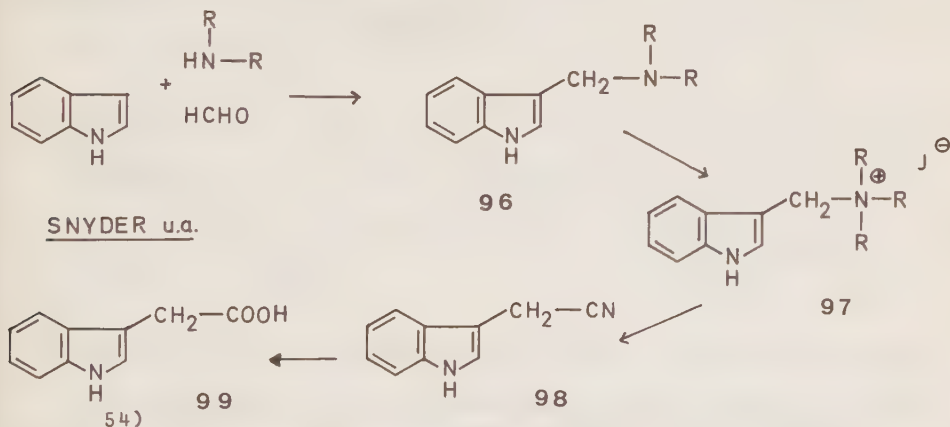
79)

Allen u.a. hatten bereits verschiedene N-unsubstituierte Indol-3-carbonsäurederivate in 20 %iger HCl decarbaethoxyliert. Ich versuchte die analoge Umsetzung von **92** und erhielt **95** in relativ guter Ausbeute. Auch die Methylierung von **95** unter milden Bedingungen zu **87** gelang gut. So war **87** schließlich in 25 %iger Ausbeute zugänglich (berechnet auf Aminocrotonester).

2. Darstellung von 2-Methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure

80)

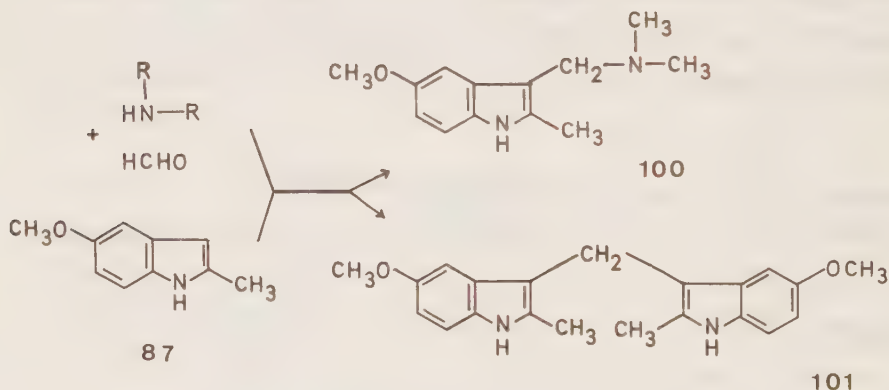
Indolessigsäure **99** ist von Snyder u.a. aus Gramin **96** über dessen Methojodid **97**, das sich mit KCN in das Nitril **98** überführen ließ, dargestellt worden.



E. Shaw hatte diese "Graminroute" bei der Synthese von **107** für nicht aussichtsreich gehalten, da **87** nicht bequem herzustellen ist und die entsprechende Mannichbase nur in sehr geringer Ausbeute erhalten werden kann. Tatsächlich schreiben Bell und Lindwall⁶²⁾, daß "die Synthese des Gramins **100** unbefriedigend sei wegen der aus-

79) G.R. ALLEN, C. PIDDAKES, M.J. WEISS J.Amer.chem.Soc. 88, 2538 (1966).
 80) H.R. SNYDER, C.W. SMITH, J.M. STEWART, J.Amer.chem.Soc. 66, 200 (1944).

geprägten Tendenz von **87** in der Gegenwart von HCHO harzige Kondensationsprodukte zu geben. Nach anfänglichen Mißerfolgen konnte **100** in einer Ausbeute von 8 % erhalten werden". Die Autoren gaben einen Schmelzpunkt von 112 bis 114° an. Ich habe bei dem Versuch **100** aus **87**, HCHO und Dimethylamin herzustellen, zunächst zwei Produkte erhalten. Nach dem Umkristallisieren konnte ich durch manuelle Auslese ein Produkt vom Schmelzpunkt 155° (**A**) und vom Schmelzpunkt 177° (**B**) isolieren. Bei **B** handelt es sich, wie aus dem IR-Spektrum und den Elementaranalysen hervorgeht, um das Diindolylmethanderivat **101**.



Die Elementaranalysen des Reaktionsproduktes **A** stimmen auf das Gramin-Derivat **100**. Erstaunlich erscheint allerdings der von der Literatur ⁶²⁾ um rund 40° abweichende Schmelzpunkt. Jedoch haben ^{81) 82)} auch andere Autoren mit Fp = 145-146° und 161-162° abweichende Schmelzpunkte angegeben. Das läßt sich vielleicht durch Bildung von isomeren Derivaten erklären, dennwie aus der Literatur

81) G. QUADBECK, E. RÖHM, H.S.Zschr.phys.Chem. 297, 234 (1954).
 82) A.N. GRINEV, V.N. ERMAKOVA, A.P. TERENCEV, J.gen.Chem.UdSSR, 31, 447 (1961).

bekannt ist, kann bei der Mannichreaktion von Indolderivaten eine Aminomethylierung sowohl in 3-⁸³⁾ als auch in 1-^{84) 85) 86)} Stellung sowie an der 2-CH₃-Gruppe^{87) 88)} erfolgen. Bei 5-Hydroxyindolderivaten⁸⁹⁾ sind Aminomethylierungen auch in 4-Stellung beobachtet worden. Im IR-Spektrum von 100 in KBr (Abb. 5) tritt eine zu erwartende scharfe NH-Bande im Bereich von 3200-3500 cm⁻¹ nicht auf. Es war daher die Bildung eines 1-substituierten Produktes nicht mit Sicherheit auszuschließen. Aber auch im IR-Spektrum einer zum Vergleich⁹⁰⁾ hergestellten Mannichbase (2-Methyl-3-piperidinomethyl-indol) verschwindet die NH-Bande im Untergrund, vermutlich wegen intermolekularer Wasserstoffbrücken (NHtert.Amin), denn bei Aufnahme des IR-Spektrums einer Lösung von 100 in CCl₄ (1: 50) tritt eine scharfe Bande bei 3500 cm⁻¹ auf.

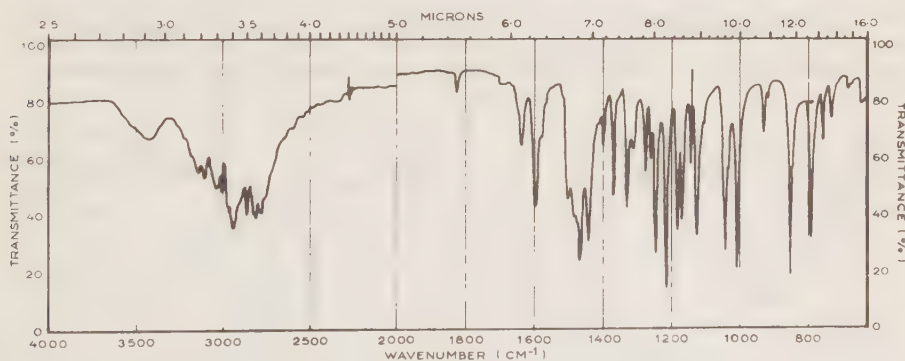
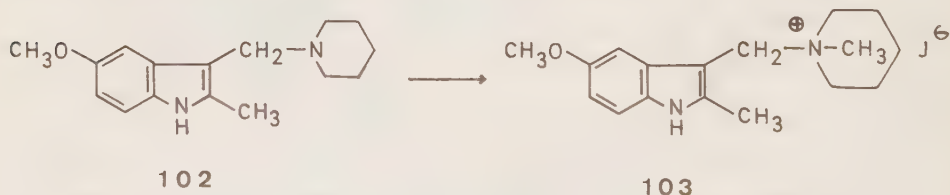


Abb. 5: IR-Spektrum von 100 in KBr

-
- 83) H. HELLMANN, G. OPITZ, Aminoalkylierung. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1960, S. 186.
 84) S. SWAMINATHAN, S. RANGANATHAN, S. SULOCHANA, J.org.Chemistry 23, 707 (1958).
 85) F. TROXLER, A. HOFMANN, Helv. chim.Acta, 40, 1706 (1957).
 86) S. SWAMINATHAN, K. NARASIMHAN, Chem.Berichte 99, 889-894 (1966).
 87) J. THESING, S. SEMLER, Liebigs Ann.Chem. 680, 52-59 (1964).
 88) N.M. SARKOVA, N.F. KUCEROVA, S.L. PORTNOVA, V.A.ZAGOREVSKIJ, Chim.geteroc.soed. 1, 131-136 (1968).

Das NMR-Spektrum bestätigt endgültig mit einem Signal für eine CH_2 -Gruppe bei 3,57 ppm die angenommene Struktur 100, da Swaminathan⁸⁶⁾ für die chemische Verschiebung der 1-Amino-methylengruppe 4,22 ppm, für die 3-Amino-methylengruppe dagegen 3,55 ppm angibt.

Nach einer anderen Methode⁹¹⁾ konnte ich 100 in besserer Ausbeute (66 %) erhalten. Die genannten Autoren hatten aber bereits das entsprechende Piperidinomethylderivat 102 in 97 %iger Ausbeute darstellen können. Es gelang mir, diese Ausbeute zu reproduzieren. Nun versuchte ich das entsprechende quartäre Salz 103 herzustellen.⁸⁰⁾ Dies gelang mir jedoch nach der sonst üblichen Methode (Zugabe von Alkylierungsmitteln zu der Lösung der Base in THF oder Alkohol) nicht. Das gebildete reaktionsfähige quartäre Salz setzt sich hierbei wohl unter Alkylierung der Base zum Diskatyldimethylammoniumsalz⁹²⁾ um. Jedoch gelang die Synthese des Salzes 103 in 90 %iger Ausbeute, wenn ich eine benzolische Lösung der Base 102 zu einem sehr

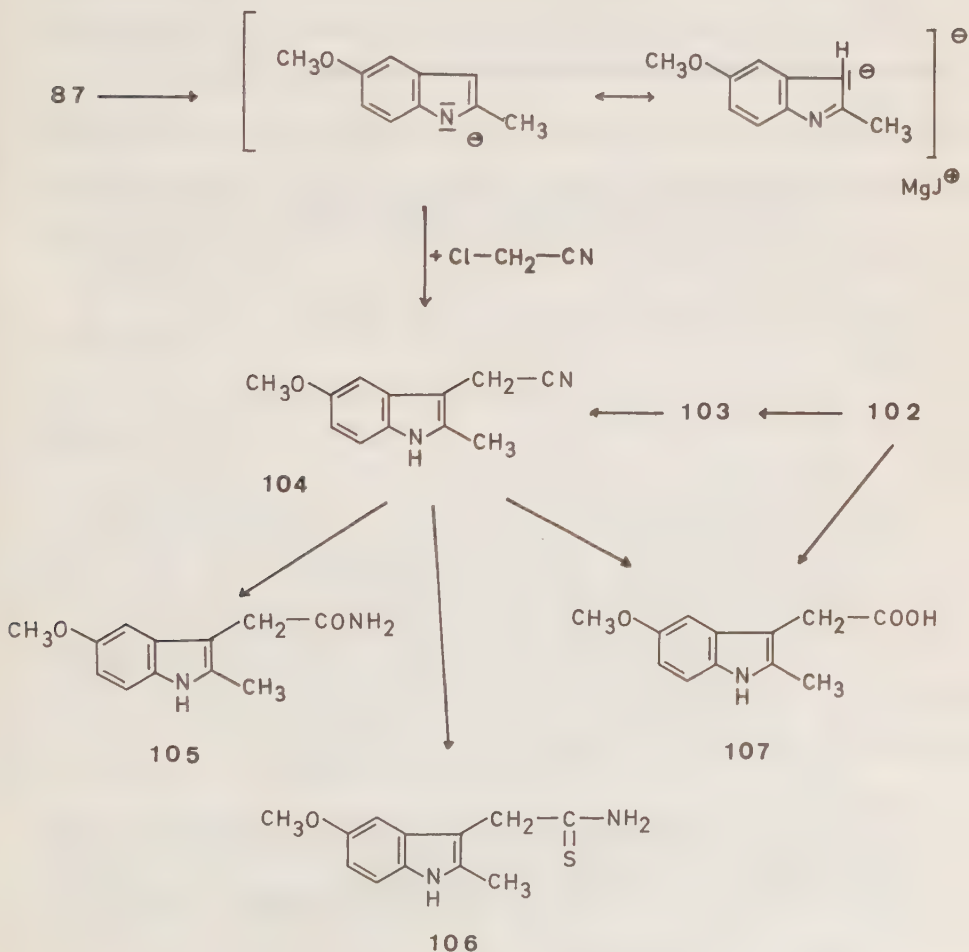


großen Überschuß von Methyljodid bei 0° C gab. Das sich bildende Salz 103 fiel hierbei sofort aus; es ließ sich schließlich durch Erwärmen mit einer wässrigen Kaliumcyanidlösung leicht in das Ni-

-
- 89) S.A. MONTI, W.O. JOHNSON, D.H. WHITE Tetrahedron L. 37, 4459 (1966).
 90) H.J. TEUBER, O. GLOSAUER, Chem. Ber. 98, 2949 (1965).
 91) R. DAHLBOM, A. MISIORNY Acta chem. scand. 9, 1074 (1955).
 92) J. THESING, C. SCHÖPF Angw. Chemie 63, 377 (1951).

tril **104** in 95 %iger Ausbeute (berechnet auf **103**) überführen.

Die Bildung von **104** konnte durch die Elementaranalysen sowie durch das IR-Spektrum (Nitrilbande bei 2230 cm^{-1}) und das NMR-Spektrum (Signal bei 3,7 ppm für $\text{CH}_2\text{-CN}$) nachgewiesen werden. Das Nitril ließ sich bei Verwendung von Dimethylsulfat als Alkylierungsmittel auf gleichem Weg in nur 32 %iger Ausbeute darstellen.



Auch die Synthese von 104 in Anlehnung an ein Verfahren von
 93) Majima konnte von mir nach einigen Versuchen schließlich durch
 Reaktion von 87 mit Aethylmagnesiumjodid und Chloracetonitril
 unter Verwendung von wasserfreiem Anisol als Lösungsmittel in
 45 %iger Ausbeute durchgeführt werden.

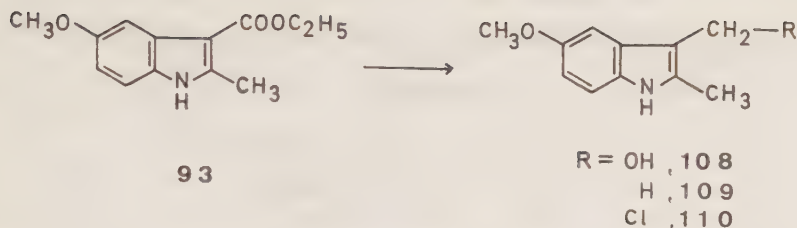
Bei der Verseifung von 104 mit 20 %iger Kalilauge entstand die Säure
 107 in sehr guter Ausbeute. Durch Einwirkung von H_2SO_4 bei Zimmer-
 temperatur konnte ich 104 in das Amid 105 überführen. Auch das ent-
 sprechende Thioamid 106 war aus dem Nitril darstellbar.

95)
 Nach S. entsteht bei 80-stündigem Kochen von Gramin in alkoholisch-
 wässriger Kaliumcyanidlösung ein Gemisch aus Indol-3-essigsäure und
 -amid. Ich versuchte daher 102 durch entsprechende Behandlung und
 anschließendes Erhitzen mit Kalilauge direkt in die Säure 107 zu
 überführen. Dies gelang auch in 90 %iger Ausbeute (berechnet auf
 102).

In der Absicht, das Nitril 104 auf dem Weg 93 - 108 - 110 - 104,
 also aus dem leichter zugänglichen Ester 93 herzustellen, hatte
 ich versucht, 93 durch Reduktion mit $LiAlH_4$ in 108 umzuwandeln.
 Die Reduktion führte aber auch bei Zimmertemperatur nur zum 3-Methyl-
 Indol-Derivat 109, wie sich durch Fehlen einer Carbonyl- bzw.
 OH-Bande im IR-Spektrum andeutete und durch Vergleich des Schmelz-
 punktes mit dem in der Literatur für 109 angegebenen bewiesen wer-
 den konnte. 93 wurde von $NaBH_4$ nicht angegriffen.

93) R. MAJIMA, T. HOSHINO, Ber.dtsch.chem.Ges. B 58, 2042 (1925)
 hatten so Indol-3-acetonitril dargestellt.

95) H.R. SNYDER, F.J. PILGRIM J.Amer.chem.Soc. 70, 3770 (1948).



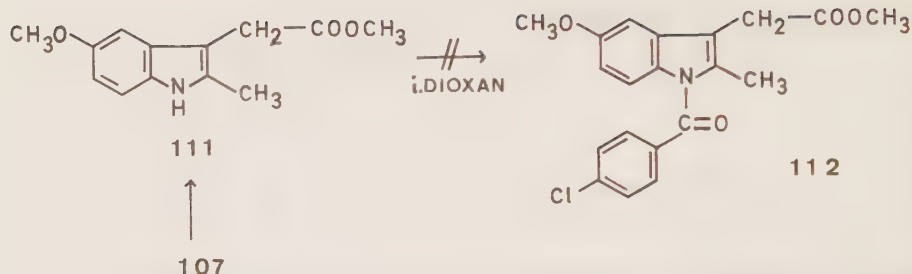
Versuche, zu **110** auf dem Weg einer Blancschen Chlormethylierung 96)
 mit Methylchlormethyläther zu gelangen, führten nur zu polymeren Produkten.

3. Synthese von 1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure

Die Säure **107** ließ sich durch verschiedene Methoden, am besten in Aceton mit K_2CO_3 /Dimethylsulfat oder Methyljodid in den Ester **111** überführen.

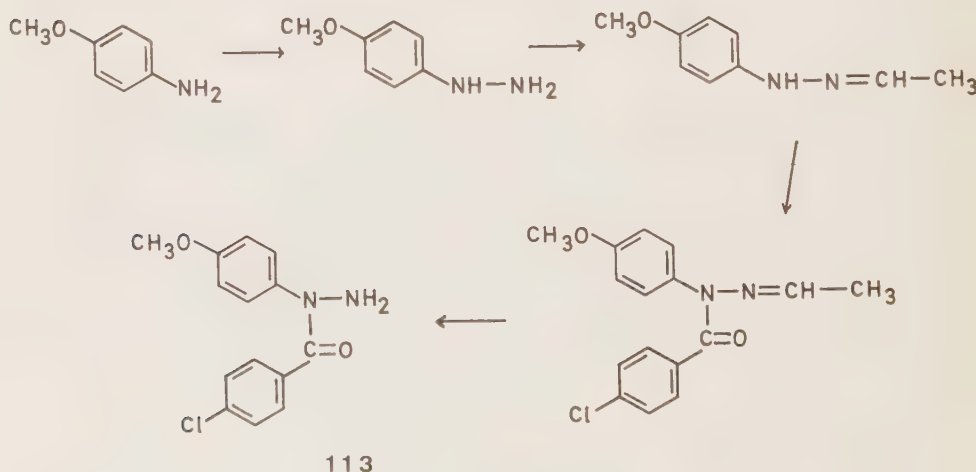
Wie später ausgeführt (s.S. 56), gelang es mir, Indolderivate vom Typ **93** durch Umsetzung mit NaH und Acylierungsmittel in Dioxan am Stickstoff zu acylieren. Die analoge Umsetzung mit **111** glückte jedoch trotz mehrfacher Versuche nicht. Offenbar war das NH-Proton unter diesen Bedingungen (Dioxan) nicht acidic genug, um mit NaH ein Salz zu bilden. Bei der Synthese von Indomethacin, ausgehend von **111** bzw. **105** wird man deshalb, wie im DBP 1232150 beschrieben, Dimethylformamid als Lösungsmittel verwenden müssen.

96) R. STROH in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, Bd. V/3, S.1003-1005. G. Thieme Verlag Stuttgart 1962.



97)

Eine Veröffentlichung⁹⁸⁾, die im Gegensatz zu früheren Untersuchungen⁹⁷⁾ einen Fischerringschluß mit einem 1-acylierten Hydrazon zum N-Acyl-carbazol-Derivat beschrieb, veranlaßte mich dazu, dieses Verfahren auf die Synthese von Indomethacin zu übertragen.⁹⁷⁾ Es gelang mir, das dazu notwendige Ausgangsprodukt **113** nach herzustellen.

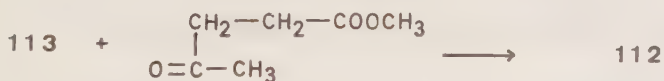


97) H. YAMAMOTO

J.org.Chemistry, **32**, 3693 (1967).98) N.N. SUVOROV, N.P. SOROKINA, Dokl.Akad.Nauk. SSSR, **136**, 840 (1961)

Nach Reaktion von **113** mit Lävulinsäuremethylester und ZnCl_2 in Methanol konnte ich in guter Ausbeute ein Produkt isolieren, dessen Schmelzpunkt ($\text{Fp} = 85^\circ$) trotz wiederholter Umkristallisation um 15° unter dem für **112** in verschiedenen Patenten ^{P.1,} P.22) DBP 1232149) angegeben lag. Die gefundenen Analysen-

werte stimmten aber mit den berechneten sehr gut überein. Im IR-Spektrum von **112** tritt keine NH-Bande, wohl aber zwei Carbonylbanden bei 1740 cm^{-1} (Ester) und 1680 cm^{-1} (Amid) sowie Banden des Indolringes (s. S.102) auf. Auch das NMR-Spektrum (Abb.6) zeigt die zu erwartenden Signale: $2\text{-CH}_3 = 2,25 \text{ ppm}$; $\text{OCH}_3 = 3,52$; $\text{COOCH}_3 = 3,36$ und $3\text{-CH}_2\text{-COO} = 3,45 \text{ ppm}$.



Um den Ester **112** schonend in die pharmakologisch interessante Säure **114** überführen zu können, sind verschiedene Methoden zur Spaltung von Säureschutzgruppen erprobt worden (s.S. 27). Das ⁹⁹⁾ Verfahren von Taschner und Liberek ist meines Wissens bei Indol-3-essigsäure-Derivaten noch nicht verwendet worden. Nach dieser Methode lassen sich Carbonsäuremethylester durch Behandlung mit wasserfreiem Lithiumjodid in Pyridin spalten. Wie ich fand, gelang es, den Indol-essigsäureester **112** unter diesen Be-

99) E. TASCHNER, B. LIBEREK Ann.Soc.Chim.polon. 30, 323 (1956).

+) Wenige Monate nach Durchführung dieser Reaktion erschien ein japanisches Patent P.61, das diesen Ringschluß zu 1-Acyl-indol-3-essigsäuren in Eisessig beschreibt. Für **112** angegebener Schmelzpunkt $89 - 90^\circ$.

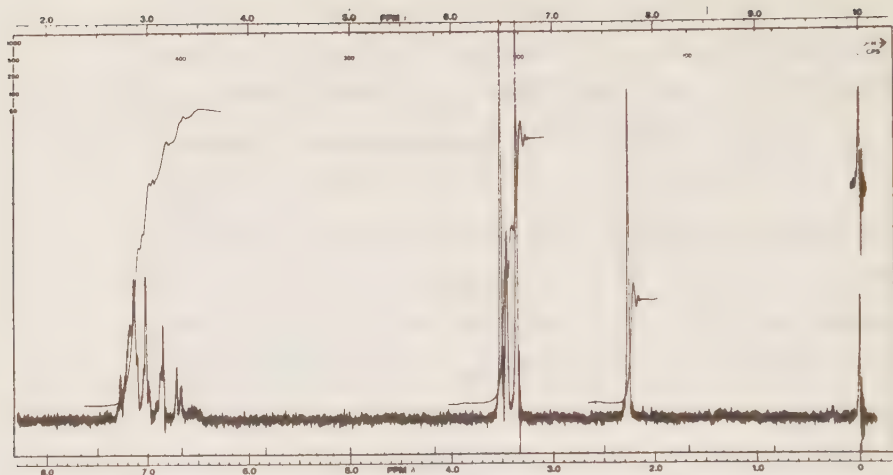
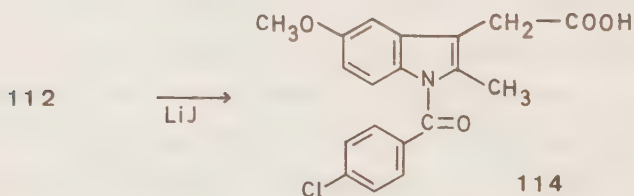


Abb.6: NMR-Spektrum von 112 in Benzol-d₆

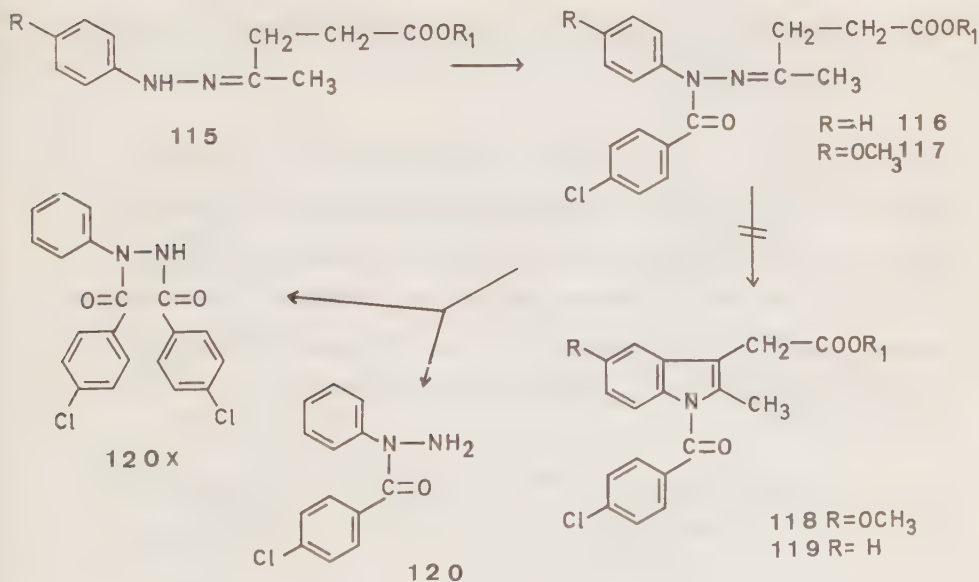
dingungen in die freie Säure 114 zu überführen, ohne daß die labile N-Acylgruppe abgespalten wurde. Dies zeigte der Vergleich der IR-Spektren des Halolyseproduktes und einer authentischen Probe.



Da bei der Synthese des Esters 112 aus dem N-Acylhydrazin-Derivat 113 durch Umsetzung mit Lävulinsäuremethylester das Hydrazon 117 als Zwischenprodukt zu formulieren ist, habe ich versucht, 115 durch Reaktion mit p-Chlorbenzoylchlorid in Pyridin

in 116 zu überführen, wobei die umständliche Synthese von 113 umgangen werden könnte.

Das bei dieser Reaktion erhaltene Produkt (vermutlich 116), das als Öl anfiel, ließ sich nicht zur Kristallisation bringen. Bei Versuchen, dieses Öl in 119 zu überführen, konnte ich nach Aufarbeitung neben p-Chlorbenzoesäure und deren Anhydrid nur 120 und 120x isolieren. Wie sich später jedoch herausstellte, ist eine ähnliche Umsetzung mit einem ebenfalls öligen Hydrazon¹⁰⁰⁾ geglückt.



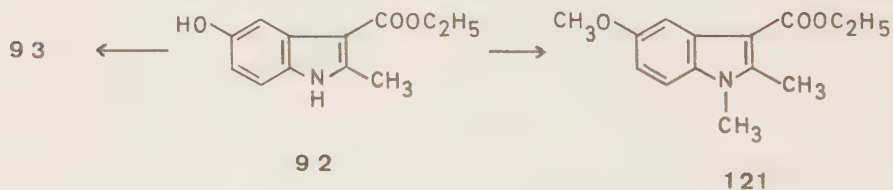
100) H. YAMAMOTO, M. NAKAO, A. KOBAYASHI, Chem. Pharm. Bull. 16, 647-653 (1968).

III. SYNTHESE VON INDOMETHACINANALOGEN INDOL-3-CARBONSÄUREN

Da bei der Synthese von **107** ein Indol-3-carbonsäure-Derivat (**92**) als Zwischenprodukt hergestellt werden mußte, lag es nahe, hieraus ein indomethacinähnliches Molekül aufzubauen, das in 3-Stellung statt eines Essigsäurerestes eine direkt an den Ring gebundene Carboxylgruppe trägt, wie **124** und **126**. Dies ist deshalb von besonderem Interesse, da nicht nur Arylessigsäuren, sondern auch Arylcarbonsäuren, wie Salizylsäure, Anthranilsäure-Derivate u.a. (s.S.8ff) wirksame Anthiphlogistika repräsentieren.

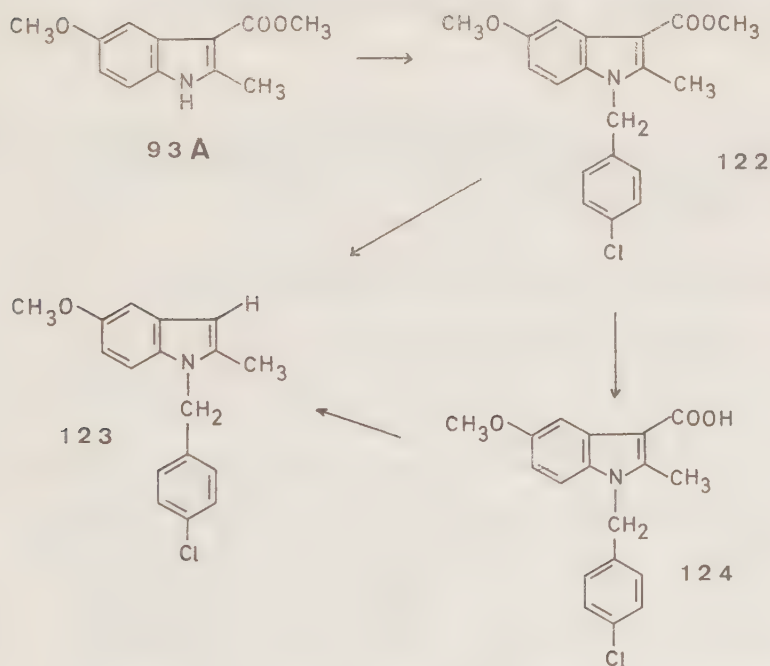
1. Synthese von 1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure

Nach Nenitzescu läßt sich **92** in das Methoxy-Derivat **93** überführen. Ich erhielt bei der Methylierung von **92** mit Dimethylsulfat in Dioxan-NaOH zunächst nur die N, O-Dimethylverbindung **121**, welche nach Nenitzescu bereits aus N-Methyl- β -aminocroton-¹⁰¹⁾ester dargestellt worden war. Unter milderer Bedingungen jedoch konnte ich **93** in guter Ausbeute darstellen.



101) A.N. GRINEV, I.A. ZAITSEV, V.I. SHVEDOV, A.P. TERENCEV
Zhur.Obshch. Khim. 28, 447-452 (1958).

In der Absicht, **124** herzustellen, versuchte ich zunächst, in **93A** eine p-Chlorbenzylgruppe einzuführen. Dies gelang, wie im IR-Spektrum an dem Verschwinden der bei **93A** auftretenden NH-Absorption (3280 cm^{-1}) sowie im NMR-Spektrum am Auftreten eines Signals für eine N-Benzylgruppe bei 5,22 ppm belegt werden kann, indem ich **93A** in Dioxan mit NaH in das Natriumsalz überführte und dies dann mit p-Chlorbenzylchlorid zu **122** umsetzte.



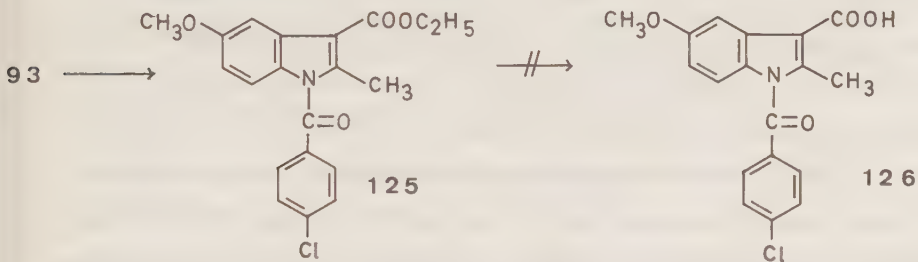
Bessere Ausbeuten erhielt ich bei Verwendung von p-Chlorbenzyljodid, das durch Finkelstein-Reaktion leicht darstellbar ist. Ähnlich substituierte Indol-3-carbonsäuren waren von Domschke und Fürst¹⁰²⁾ sowie Grinev u.a.⁷⁸⁾ aus N-Benzyl- β -aminocrotonester bereits dargestellt worden. Die N-substituierten Indol-3-carbonsäureester lassen sich durch eine Alkalischmelze in die freie Säure¹⁰²⁾ überführen. Ich konnte **124** auf diesem Weg darstellen, während ich bei Behandlung von **122** mit H_2SO_4 p.a. in absolutem Eisessig (s.S. 42) das Decarbaethoxylierungsprodukt **123** erhielt, das auch aus **124** darstellbar ist.

2. Synthese von 1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure

Indomethacinanaloge 1-Acyl-indol-3-carbonsäuren, wie **126** und **132**, sind meines Wissens bisher noch nicht synthetisiert worden. Ich versuchte daher, **93** in 1-Stellung durch eine p-Chlorbenzoylgruppe zu substituieren. Das in verschiedenen Patenten^{P.1) P.14) P.16) P.19) P.32) DBP 1232149)} bei Indol-N-acylierungen als Lösungsmittel verwendete Dimethylformamid erwies sich bei der Acylierung von **93** mit NaH und p-Chlorbenzoylchlorid als nicht geeignet. Gute Erfolge konnte ich schließlich mit wasserfreiem Dioxan erzielen. Die Acylierung ist hier wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Indol-N-acylgruppe problematisch. Wie sich^{+) herausstellte}, hydrolysiert Indomethacin bereits nach einstün-

+) Den Pharmaziestudenten Patricia Mende und Brigitte Lehnert danke ich für die Ausführung der Versuche.

digem Stehen in n/10 Natronlauge bei Zimmertemperatur. So erwies sich ein sorgfältiger Wasserausschluß bei der Aufarbeitung als nützlich. Die Acylierung konnte schließlich in 60-70 %iger Ausbeute durchgeführt werden.



Die Umsetzung läßt sich im IR-Spektrum verfolgen: Die bei 93 auftretende NH-Bande fehlt bei 125, die Carbonylbande von 93 bei 1660 cm^{-1} und 1680 cm^{-1} geht bei 125 infolge Substitution am Stickstoff in eine Carbonylbande bei 1710 cm^{-1} über, während

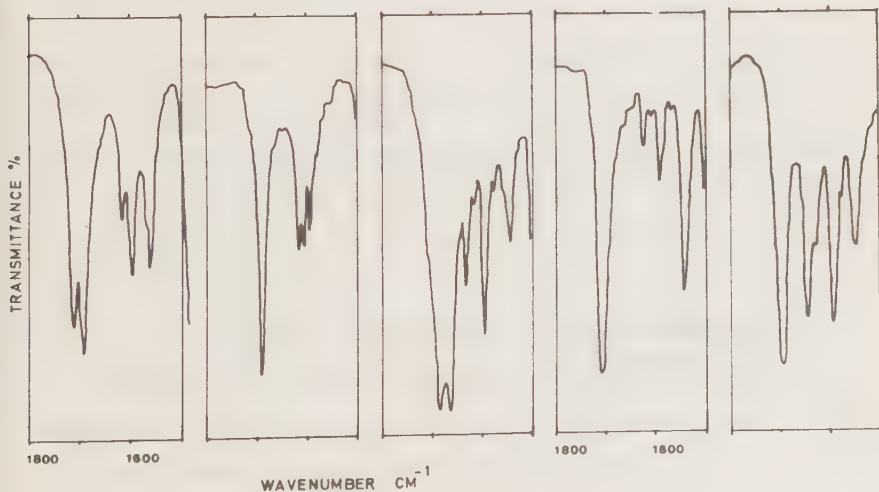
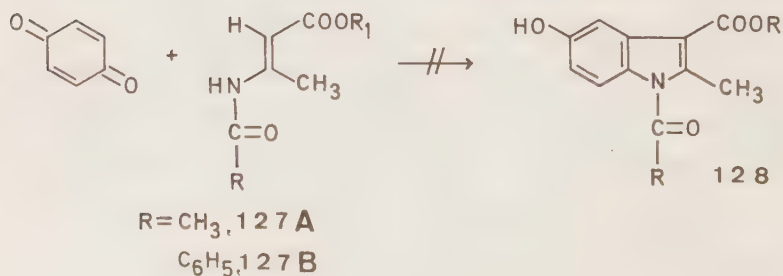


Abb. 7: IR-Spektren von 125, 133, 93 A, 122, 145 (KBr)

die Carbonylbande des Amids bei 1690 cm^{-1} auftritt. Diese Zuordnung ist durch Vergleich der Carbonylabsorption von 93A, 122, 125, 133 möglich (Abb. 7).

Bei der Darstellung von 125 erhielt ich nach Umkristallisation aus Ligroin gelbe Kristalle vom $F_p = 104^\circ$, aus Dimethylformamid-Wasser dagegen weiße Kristalle vom $F_p = 101^\circ$. Der Mischschmelzpunkt beider Produkte zeigte keine Depression, jedoch trafen in den IR-Spektren in KBr merkbliche Unterschiede auf, so daß der Verdacht, es könne sich doch um nicht identische Verbindungen handeln, nahe lag. Beide Produkte zeigten jedoch bei Aufnahme ihres IR-Spektrums in CHCl_3 gleiche Absorptionsbanden. Vermutlich handelt es sich hierbei lediglich um zwei verschiedene Modifikationen.

Wie bereits mehrfach erwähnt, ist die Nenitzescu-Reaktion auch mit N-Alkyl-, N-Benzyl- und (wie später ausgeführt) auch mit N-Phenyl- β -aminocrotonestern durchführbar. Es lag daher nahe, die Synthese der 1-Acyl-indol-3-carbonsäure-Derivate direkt aus den N-Acyl-



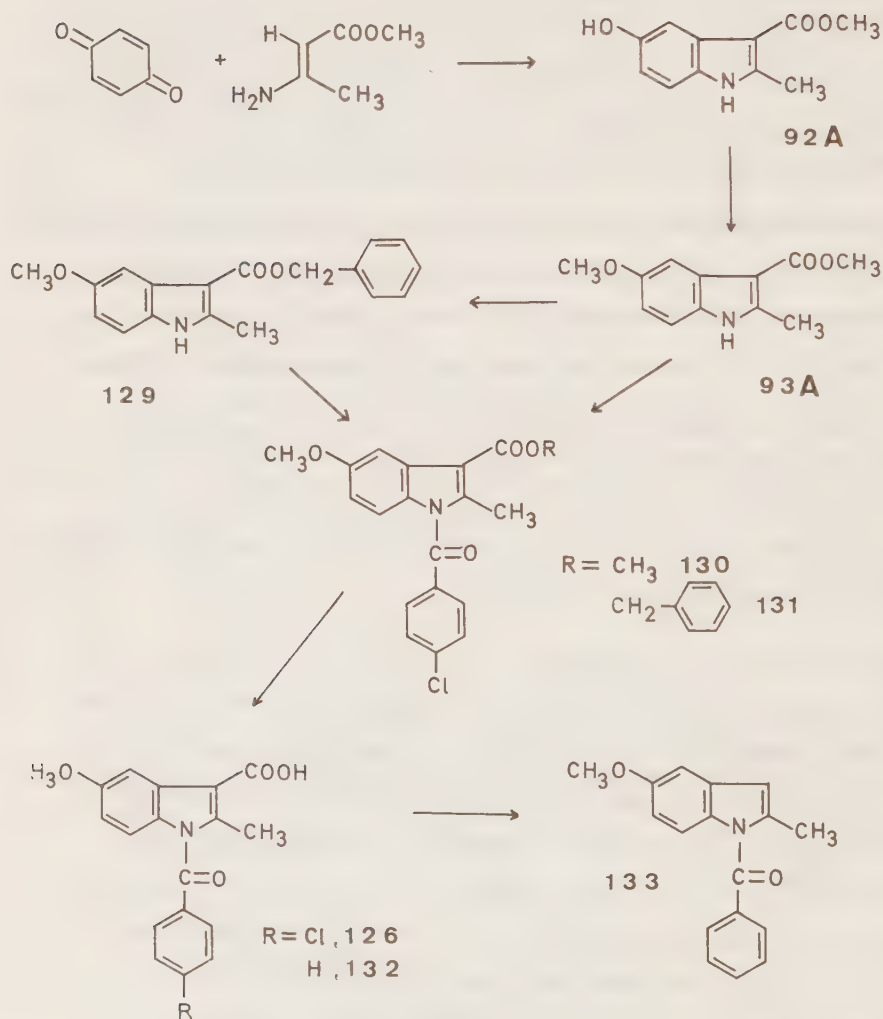
β -aminocrotonestern zu versuchen.

Obgleich diese Enamide tatsächlich in der formulierten Form vorliegen, wie im NMR-Spektrum von **127 B** festgestellt werden konnte, fand bei Behandlung mit p-Benzochinon in siedendem Aceton keine Umsetzung statt, was wohl dadurch zu erklären ist, daß die Nukleophilie des β -C-Atoms infolge der N-Acylsubstitution stark herabgesetzt ist (vgl. hierzu den Mechanismus S. 111).

Die freie Säure **126** ist nach den bisherigen Ausführungen (s.S. 56) nicht wie **124** aus dem Aethylester **125** zugänglich. Im Hinblick auf die erfolgreich durchgeführte Halolyse des Methylesters **112** bemühte ich mich um die Synthese des **125** entsprechenden Methylesters **130** . Ich konnte ihn auf gleichem Weg wie **125** aus dem β -Aminocrotonsäuremethylester darstellen. Die Ausbeute der ersten Stufe **92 A** lag sogar um 15 % höher als beim Aethylester. Die Halolyse von **130** zu **126** glückte zwar, jedoch war **126** zunächst nicht in größerer Menge darstellbar.

Erfolgversprechend erschien mir die Verwendung des Benzylesters **129** , der sich durch alkalisch katalysierte Umesterung aus **93** bzw. **93 A** darstellen ließ und ebenfalls acyliert werden konnte (zu **131**). Nach der katalytischen Hydrierung von **131** in Dioxan erhielt ich nach vielfachem Umkristallisieren zwei Produkte (**132** und **126**). Wie die IR-Spektren zeigten (Abb. 8), handelte es sich bei beiden Verbindungen um 1-Acyl-indol-3-carbonsäuren. Aus den Elementaranalysen geht hervor, daß einerseits die gewünschte Säure **126** sowie das enthalogenierte Produkt **132** entstanden waren. Bei Vorhydrierung des Lösungsmittels und Beob-

achtung des Wasserstoffverbrauchs läßt sich die Nebenreaktion zu **132** praktisch ausschalten.



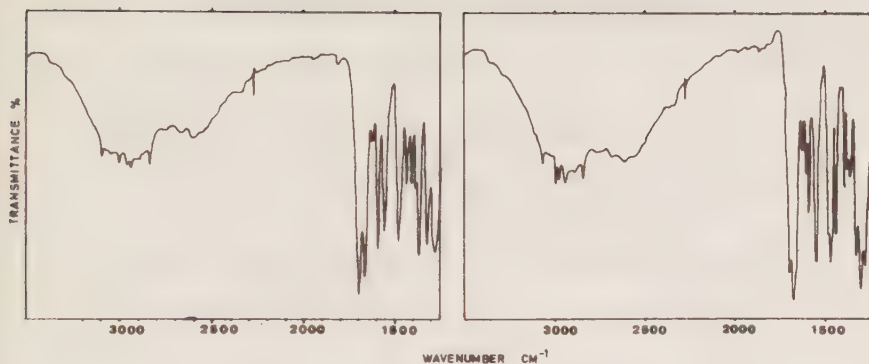
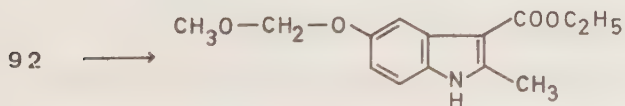


Abb. 8: IR-Spektrum von 126 und 132 in KBr

Auch 1-Acyl-indol-3-carbonsäuren lassen sich offenbar, wie an **132** gezeigt werden konnte, thermisch zu den in 3-Stellung unsubstituierten 1-Acyl-indolen (z.B. **133**) decarboxylieren.

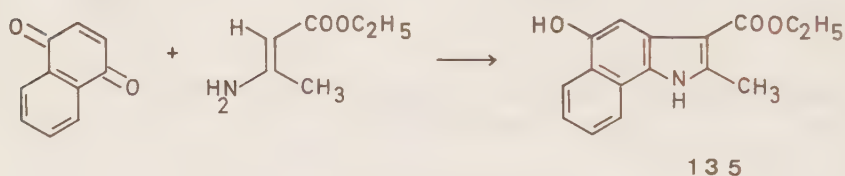
Die Synthese dieser 1-Benzyl bzw. 1-Benzoyl-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäuren erscheint insofern ausbaufähig, als die 5-Hydroxygruppe über die Stufe **92** durch andere Gruppen als Methyl substituiert werden kann. So ließ sich beispielsweise das Methoxymethylenoxy-Derivat **134** darstellen.



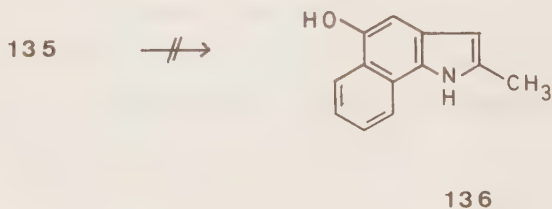
134

3. Synthese von 1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-1H-benz(g)indol-3-carbonsäure und Strukturaufklärung von Nebenprodukten

Grinev u.a.¹⁰³⁾ hatten das Benzindol-Derivat **135** nach Nenitzescu aus 1,4-Naphtpochinon und β -Aminocrotonester hergestellt.



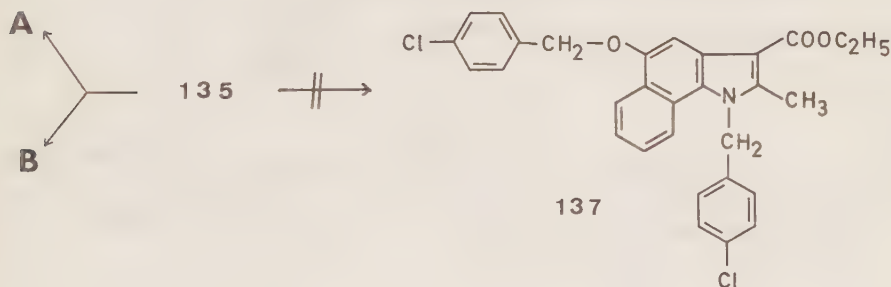
Die Synthese einer indomethacinanalogen 1H-Benz(g)indol-3-essigsäure erscheint interessant, zumal auch verschiedene andere Naphthalin-Derivate antiphlogistische Wirkung zeigen (s.S.12 und 15). Im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Arylcarbonsäuren sollte auch die Synthese einer Benzindol-3-carbonsäure wie **144** Interesse verdienen.



Da es mir nicht gelang, **135** durch längere Behandlung mit 25 %iger HCl in der Siedehitze zu **136** zu decarbaethoxylieren,

103) A.N. GRINEV, N.K. KULBOVSKAJA, A.P. TERENCEV
Zhur. Obshchei . Khim 25, 1355(1955).

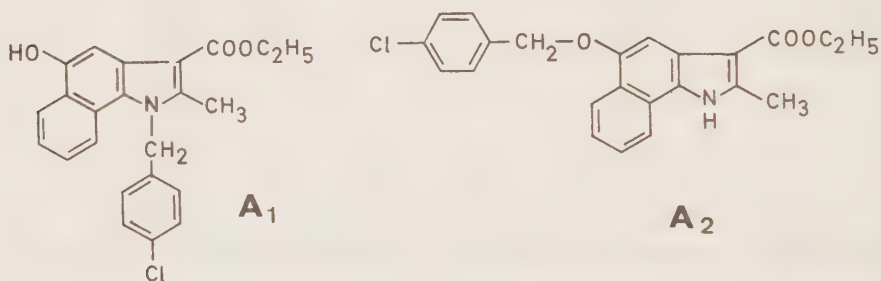
versuchte ich **135** durch Umsetzung mit NaH und p-Chlorbenzylchlorid in wasserfreiem Dioxan in **137** zu überführen, um dann die Decarbaethoxylierungsmethode von Grinev u.a.⁷⁸⁾ anwenden zu können.



Nach Aufarbeitung des Ansatzes **135** zu **137** erhielt ich jedoch zwei Produkte, eine farblose Verbindung (wie aus den Elementaranalysen hervorgeht, handelt es sich um ein p-Chlorbenzyl-mono-substitutionsprodukt) **A**, und eine gelbe in organischen Lösungsmitteln fluoreszierende Verbindung **B**, deren Analysenwerte mit denen für das dibenzylierte Benzindol **137** berechneten übereinstimmen.

Aufgrund der Ähnlichkeit der UV-Spektren von **A** und **135** (Abb.9) lassen sich für **A** die beiden Strukturen **A₁** und **A₂** postulieren. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Formulierungen läßt sich bei Vergleich der IR-Spektren von **A** und **135** freilich nicht treffen, wenngleich eine scharfe Bande bei 3350 cm^{-1} eher einer NH-Bande zuzuordnen wäre. Auch durch das NMR-Spektrum von **A**, das Signale für die zu erwartenden Protonen zeigt:

$\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 = 1,40 \text{ ppm}$; $\text{O}-\text{CH}_2- = 4,35$; $2-\text{CH}_3 = 2,80$; sowie NH bzw. $\text{OH} = 12,30 \text{ ppm}$ und Aromaten, ist eine Entscheidung nicht möglich, da das Signal der Benzylgruppe bei $5,35 \text{ ppm}$ einer Aryl- $\text{O}-\text{CH}_2$ -Aryl-gruppe ebenso zugeordnet werden kann wie einer Indol- $\text{N}-\text{CH}_2$ -Arylgruppe. Das Vorliegen eines C_4 -Benzyl-Derivates (s. S. 67) kann jedoch aufgrund der chemischen Verschiebung der Methylengruppe ausgeschlossen werden.



Eine Unterscheidung zwischen **A₁** und **A₂** sollte aber durch Messung des UV-Spektrums von **A** in aethanolischer Kalilauge möglich sein, denn Phenole wie **135** zeigen eine erhebliche Verschiebung ihrer UV-Maxima in Anwesenheit von Basen, während bei den entsprechenden Methoxyverbindungen wie z.B. **141** keine derartige bathochrome Verschiebung feststellbar ist (s. Abb. 9).

Das Monobenzyl-Derivat **A** läßt sich aufgrund der im UV-Bereich fehlenden bathochromen Verschiebung als O-Benzylierungsprodukt **A₂** formulieren.

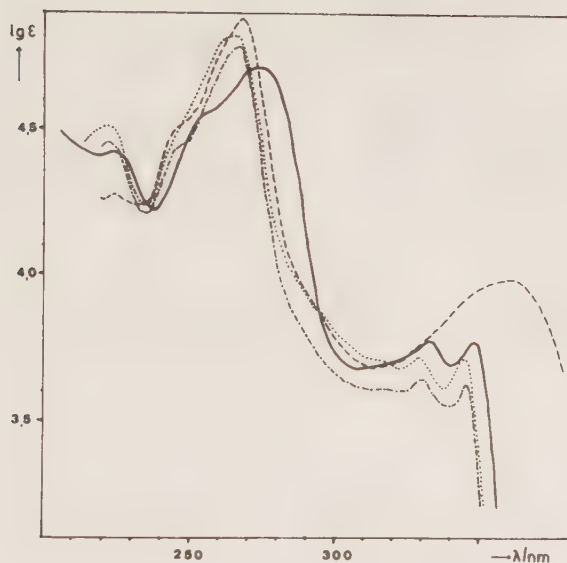


Abb.9: UV-Spektren von 135 in Dioxan — und 0,01 n aeth. KOH ---- und A₂ in Dioxan und 0,01 n aeth. KOH

Dem Dibenzylderivat **B** lässt sich jedoch keineswegs die Struktur 137 zuschreiben, wie aus der Abb. 10, die im UV-Bereich für **B** einen von 135 stark abweichenden Kurvenverlauf mit einem intensiven Maximum bei 398 nm zeigt, und einer im IR-Spektrum bei 3300 cm^{-1} auftretenden scharfen Bande hervorgeht.

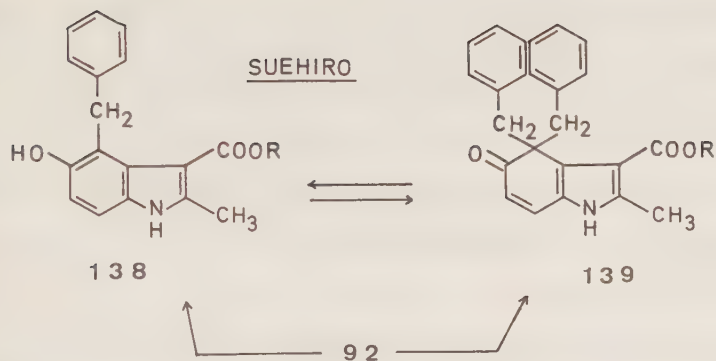


Abb. 10: UV-Spektren von 135 — und
B = 140 in Dioxan

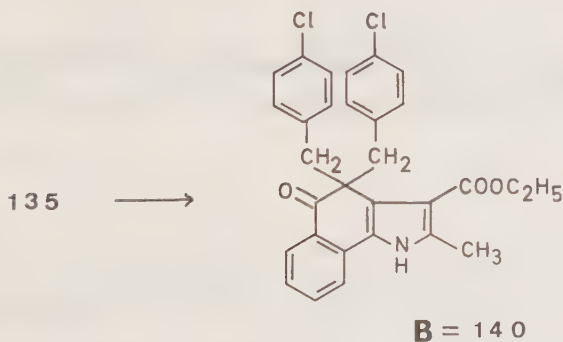
Aus Untersuchungen von T. Suehiro¹⁰⁴⁾ war mir bekannt, daß bei der Behandlung von **92** mit Benzylchlorid in Toluol und wässriger Natronlauge sowohl das Monobenzyl-Derivat **139** als auch das Dibenzyl-Derivat **139** entstehen kann.

104) T. SUEHIRO

Chem.Ber. 100, 905-914 (1967).



Es ist nun in Analogie hierzu durchaus möglich, daß es sich bei dem von mir erhaltenen Dibenzyl-Derivat **B** um **140** handelt, zu-
 105)
 mal C-Benzylierungen unter wasserfreien Bedingungen ablaufen



105) L. CLAISEN, K. KREMERS, F. ROTH, E. TIETZE
 Liebigs Ann.Chem. 442, 234 (1925).

und z.B. eine α -C-Benzylisierung von β -Naphthol beschrieben ist ¹⁰⁶⁾.
 Der Vergleich der UV-Maxima von **140** 224(4,63); 258(4,37);
 298(4,08); 309(4,12); 398(3,49); nm(lg ϵ) und von **139**
 215(4,43); 265(3,90); 295(3,40); 410(3,90); nm(lg ϵ) ¹⁰⁴⁾
 spricht für diese Annahme. Im NMR-Spektrum von **140** (Abb. 11)
 treten neben den Signalen für $2\text{-CH}_3 = 2,62$ ppm; $\text{O-CH}_2 = 4,48$;
 $\text{O-C-CH}_3 = 1,50$ ppm und $\text{NH} = 11,55$ ppm Signale für die Benzyl-
 gruppen in Form von zwei Dubletts bei 3,49 und 4,06 ppm mit
 $I_{\text{gem.}} = 13$ Hz auf.

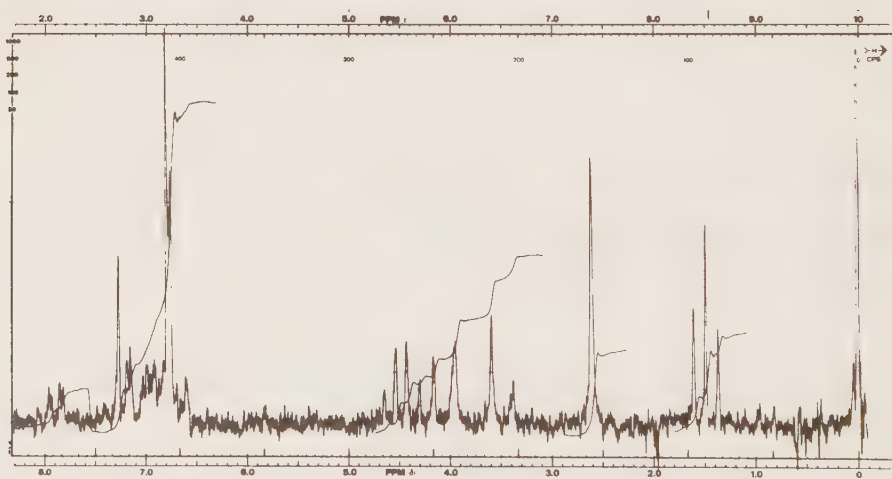


Abb. 11 NMR-Spektrum von B = 140 in CDCl_3

Interessanterweise sind die Signale der Methylengruppen hier auf-
 gespalten, ein Phänomen, das auch Suehiro ¹⁰⁴⁾ bei **139** beobachten
 konnte. Dieser Autor gibt für die Benzylmethylengruppen je ein

106) V.A. ZAGOREVSKY

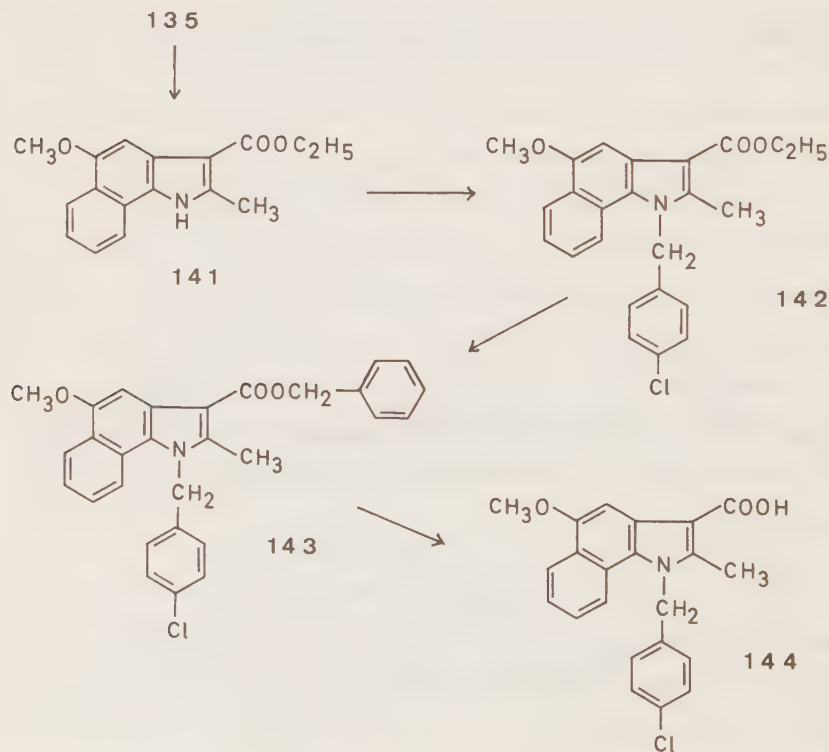
J.allg.Chemie, 27, 3055 (1957),
28, 488 (1958).

Dublett bei 4,05 und 3,37 ppm mit $I = 12$ Hz an und interpretiert dies folgendermaßen: "Die beiden Protonen einer Benzylgruppe sind verschieden, die beiden Benzylgruppen insgesamt aber magnetisch äquivalent". Offenbar geben die Protonen einer Methylengruppe jeweils getrennte Signale, da sie chemisch nicht äquivalent sind und somit unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweisen. Dementsprechend findet geminale Kopplung mit $I = 13$ Hz statt; es resultiert daher ein Spektrum vom AB-Typ. Da beide Benzylgruppen chemisch äquivalent sind, handelt es sich um ein A_2B_2 -Spektrum (im Falle chemischer Nichtäquivalenz der CH_2 -Gruppen wären zwei verschiedene AB-Systeme zu erwarten). Die Nichtäquivalenz der Protonen einer CH_2 -Gruppe ist vermutlich durch den unterschiedlichen Einfluß der Carbonylgruppe und eine Aufhebung der freien Drehbarkeit bedingt. Diese Rotationsbehinderung sollte, sofern sie durch Wasserstoffbrückenbindung zu einem Carbonylsauerstoff bedingt ist, bei höherer Temperatur entfallen und das A_2B_2 -System sich einem A_4 -System nähern. Wie sich bei Aufnahme des Kernresonanzspektrums bei 120° zeigte, ist dies jedoch nicht der Fall. Diese Tatsache deutet darauf hin, daß die Rotationsbehinderung eher sterisch bedingt ist.

Versuche, eine Benzylgruppe in ¹⁴⁰₁₀₄ durch katalytische Hydrierung abzuspalten, wie es Suehiro bei ¹³⁹₁₀₄ zu ¹³⁸₁₀₄ gelungen war, glückte unter verschiedenen Bedingungen bei Atmosphärendruck nicht.

In dem Bestreben, zu der 1-Benzyl-benzindol-3-carbonsäure ¹⁴⁴ zu gelangen, setzte ich das α -Naphthol-Derivat ¹³⁵ mit Dimethyl-

sulfat in Dioxan-Natronlauge bzw. in Aceton-Kaliumcarbonat zu **141** um. Die Bildung des Methoxy-Derivates ist im NMR-Spektrum durch ein Singulett bei 4,1 ppm zu belegen. Auch die Einführung der 1-Benzylgruppe gelang jetzt in Dioxan mit NaH und p-Chlorbenzyljodid. Ich konnte so **141** in **142** überführen, wie sich am Fehlen von Absorptionsbanden für eine NH-Gruppe im IR- und NMR-Spektrum von **142** und am Auftreten eines Signals für eine Benzylgruppe bei 5,3 ppm sowie Registrierung von 9 aromatischen Protonen belegen läßt.



In der Absicht, **142** in den Benzylester **143** zu überführen und hieraus die freie Säure durch Hydrogenolyse darzustellen, be-

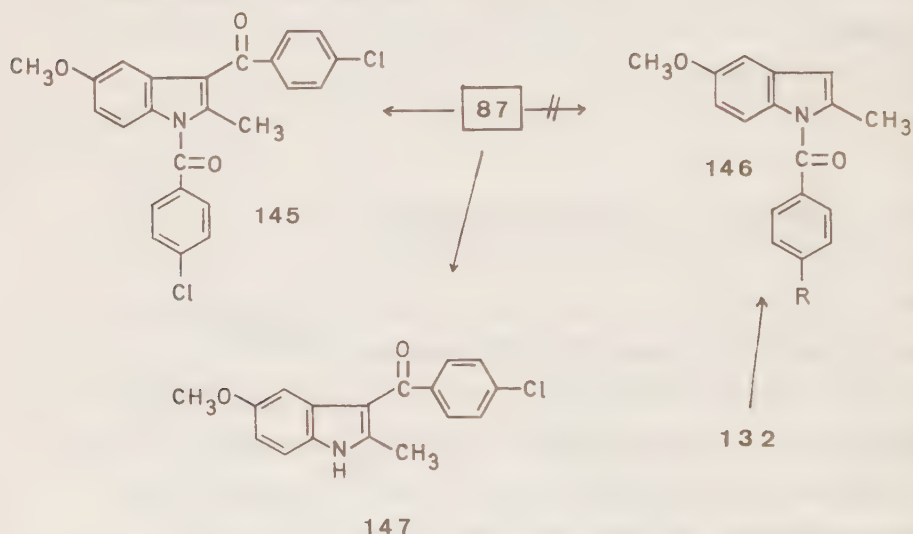
handelte ich **142** ebenso wie **93** mit Benzylalkohol und etwas Natriumbenzylat. Nach wässriger Aufarbeitung des Ansatzes konnte ich den gewünschten Benzylester **143**, aber auch ein Produkt isolieren, bei dem es sich bereits um die gewünschte Säure **144** handelt, wie aus den Analysenwerten und dem IR-Spektrum hervorgeht.

IV. SYNTHESE VON 3-ACYL-INDOL-DERIVATEN

Bei der Umsetzung von Indol und-Derivaten mit Acetanhydrid erhält man 1-Acyl- und 1,3-Diacyl-Derivate ^{56) 107)}, die sich durch Hydrolyse mit heißem Wasser in 3-Acylindole überführen lassen. Auch bei der Acylierung der Indolmagnesium-halogenide mit Säurechloriden nach Oddo ¹⁰⁸⁾ entstehen 1,3-¹⁰⁹⁾ disubstituierte Derivate neben 3-Acylindolen. Nach Seka lassen sich 3-Acylindole in einer Art Houben-Hoesch-Synthese darstellen, ebenso wird eine Benzoylierung mit Dimethylbenz-¹¹⁰⁾amid und POCl_3 beschrieben. 1-Acylindole sollen auch ^{P.25) P.40)} nach einigen Patenten aus 1,3-unsubstituierten Indolen durch Behandlung mit NaH und Säurechloriden in Dimethylformamid zugänglich sein. Ich konnte jedoch durch Umsetzung von **87** mit NaH und p-Chlorbenzoylchlorid in Dioxan kein 1-Mono-acyl-Derivat, sondern stets nur das 1,3-Diacyl-Derivat **145** herstellen, wie aus den Elementaranalysen und dem

107) A.N. GRINEV, V.I. SHVEDOV, A.P. TERENCEV
J.gener.Chem. of USSR **26**, 1629 (1956).
108) ODDO, SESSA
Gazz.chim.ital. **41**, 234⁴ (1911).

IR-Spektrum mit zwei Carbonylbanden 1645 (3-CO) und 1695 (1-CO) cm^{-1} (Abb. 7) hervorgeht. Allerdings gelang die Darstellung der 1-Monoacylindole, wie bereits beschrieben (s.S.60), durch Decarboxylierung der 1-Acyl-indol-3-carbonsäuren.



In der Absicht, **147** herzustellen, behandelte ich **87** in wasserfreiem Dioxan mit p-Chlorbenzoylchlorid in der Siedehitze bei gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff, um das sich bildende HCl aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Ich konnte das gewünschte Derivat **147** auf diese Weise in 60 %iger Ausbeute darstellen. **147** zeigt im IR-Spektrum eine außerordentlich niedrige Carbonylabsorption bei 1570 und 1580 cm^{-1} sowie eine zu kleinen

109) R. SEKA

110) J. SZMUSZKOVICZ

110a) ibid.

Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 2058 (1923).

J.org.Chemistry 27, 511 (1962).

S. 515.

Wellenzahlen verschobene NH-Bande bei 3190 cm^{-1} . Auch andere Autoren ^{110a) 111)} hatten diese Verschiebung der NH-Bande von 3-Acetyl-indol-Derivaten beobachtet und gaben für die Carbonylabsorption $1590 - 1620\text{ cm}^{-1}$ ¹¹¹⁾, 1614 ¹¹²⁾, $1594-1608\text{ cm}^{-1}$ ¹¹³⁾ an.

Im UV-Spektrum (Abb.12) von **147** läßt sich die 3-Acylindolstruktur ^{110a)} durch das Auftreten eines zusätzlichen Maximums bei 332 nm in $0,01\text{ n}$ aethanolischer KOH belegen.

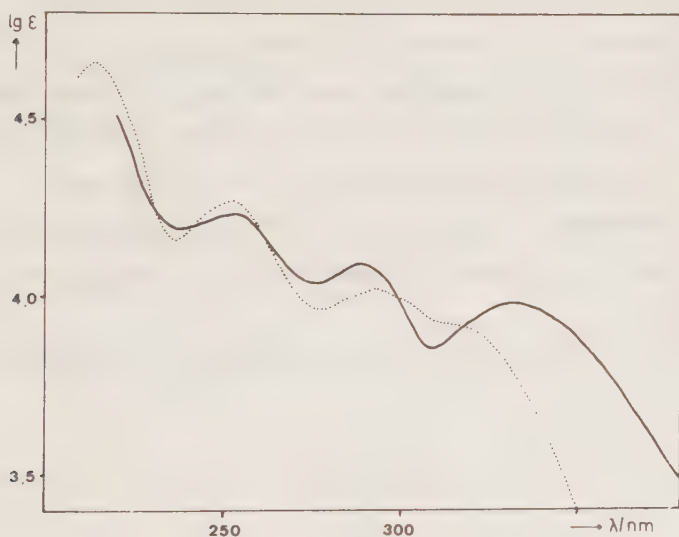
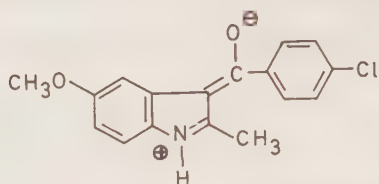


Abb. 12: UV-Spektrum von **147** in Dioxan
und $0,01\text{ n}$ aeth. KOH —

-
- 111) J.A. BALLANTINE, C.B. BARETT, R.J.S. BEER, B.G. BOGGIANO
St. EARDLY, B.E. JENNINGS, A. ROBERTSON, J.chem.Soc., 1957, 2227.
112) E.M. TANNER Spectrochim.Acta 9, 282 (1957).
113) A.N. GRINEV, V.I. SHVEDOV, E.K. PANISHEVA,
Zurnal Organich.Khim. 1, 2051 (1965).

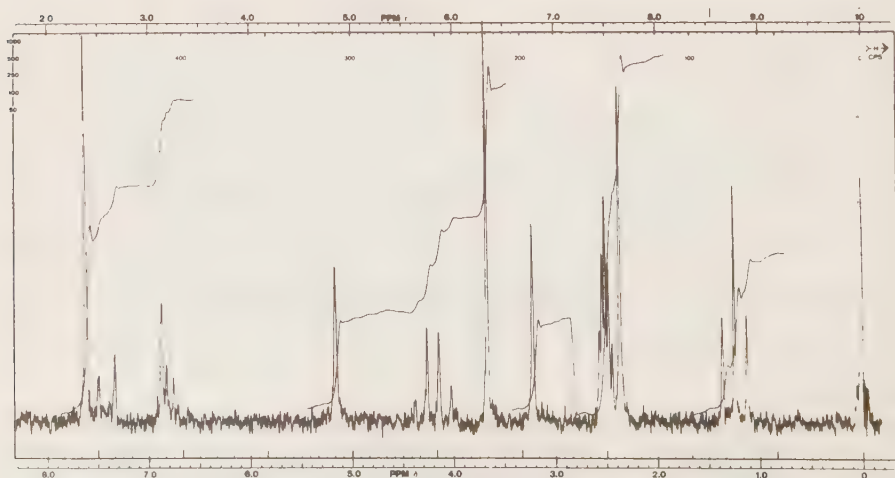
114)

Dieses Phänomen wurde auch beim 3-Acetyl-indol beobachtet
und läßt sich durch die mesomere Grenzstruktur **147a** erklären.

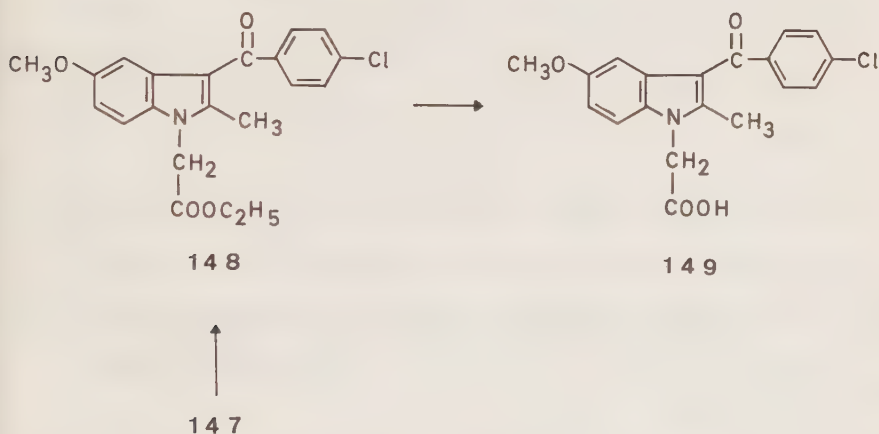
**147a**

115) 116)

3-Acylindole weisen häufig eine anticonvulsive Wirkung auf
jedoch sollte auch die Synthese eines Strukturisomeren vom
Indomethacin wie **149**, bei dem die Substituenten in 1- und 3-Stellung
vertauscht sind, von Interesse sein. Ich setzte daher **147**
in Dioxan mit NaH und Bromessigester um. Die Einführung
des Essigsäurerestes in 1-Stellung zu **148** gelang, wie an ei-
ner im IR-Spektrum fehlenden NH-Bande und einer zusätzlichen

Abb. 13: NMR-Spektrum von **148** in DMSO-d₆

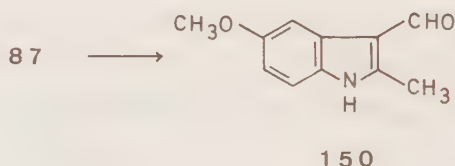
Carbonylabsorption bei 1740 cm^{-1} zu erkennen war. Wie zu erwarten, treten im NMR-Spektrum von **148** (Abb. 13) typische Signale für einen Aethylester und ein Signal bei $5,17\text{ ppm}$ für die $\text{N-CH}_2\text{-COO-}$ Gruppe auf. Der Ester **148** konnte in alkoholischer Kalilauge zur gewünschten Säure **149** hydrolysiert werden. Dies läßt sich im IR-Spektrum an der für Carbonsäuren typischen OH-Absorption sowie einer Carbonylbande bei 1730 cm^{-1} und im NMR-Spektrum am Verschwinden der Ester-Signale nachprüfen.



-
- 114) J. SZMUSZKOVICZ J. Amer.chem.Soc. 82, 1180 (1960).
 115) H.H. KEASLING, R.E. WILLETTE, J. SZMUSZKOVICZ,
 J.med.Chem. 7, 94 (1964).
 116) R. HEINZELMANN, J. SZMUSZKOVICZ, in: Progress in Drug Research
 Vol. 6, S. 75 (1963).

V. UMSETZUNGSPRODUKTE VON INDOL-3-ALDEHYD- UND GRAMIN-DERIVATEN

Ein geeignetes Ausgangsprodukt zur Synthese von indomethacin-ähnlichen Derivaten schien mir der Indol-3-aldehyd **150** zu sein. Ich konnte **150** in Analogie zu dem Verfahren von Vilsmeier-Haack (vgl. ¹¹⁷⁾) durch Umsetzung von **87** mit Dimethylformamid und POCl_3 in guter Ausbeute darstellen.



Wie sich später herausstellte, war diese Umsetzung in einem Patent ^{P 39)} bereits beschrieben worden, ohne daß Angaben über physikalische Eigenschaften gemacht wurden; auch sind neben der Verarbeitung zum Indomethacin (s. S. 31) offenbar keine weiteren Umsetzungen durchgeführt worden.

Derartige Indol-3-aldehyde zeigen ein von aromatischen Aldehyden abweichendes Reaktionsverhalten, so findet keine Cyanhydrinbildung ¹¹⁸⁾, keine Cannizzaroreaktion ¹¹⁹⁾, keine Benzoinreaktion ¹¹⁹⁾, keine Aminoalbildung ¹²⁰⁾, keine Bisulfitaddition ¹¹⁹⁾ und keine

117) G. ALLEN, L. BINOVI, M. WEISS J.med.Chem. 10, 11 (1967).

118) D.E. AMES, R.E. BOWMAN, D.D. EVANS, W.A. JONES

J.chem.Soc. 1956, 1984.

119) R.B. ORDER, H.G. LINDWALL

J. org.Chemistry 10, 128 (1945);

R.C. BLUME, H.G. LINDWALL

J. org.Chemistry 11, 185 (1945).

120) H.R. HENSEL

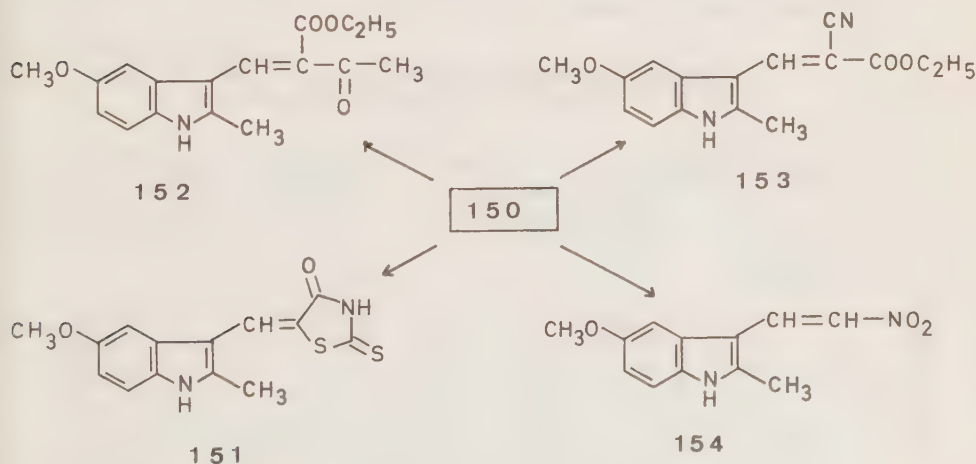
Chem.Ber. 99, 868 (1966).

Perkinkondensation^{119) 121)} statt. Man erklärt¹²²⁾ diese Reaktionsträgheit durch die vinyloge Säureamidstruktur. Die UV- und IR-Spektren¹²³⁾ deuten nach Sullivan¹²⁴⁾ auf folgende Mesomerie hin:



Die Umsetzung von Indol-3-aldehyden mit CH-aciden Verbindungen nach Knoevenagel wurde dagegen mehrfach beschrieben, z.B.^{124) 125)}

Wie ich feststellen konnte, gelang die Umsetzung des Aldehyds **150** mit Cyanessigester, Nitromethan, Rhodanin und Acetessigester zu den Verbindungen **153**, **154**, **151** und **152** gut.



- 121) R. MAJIMA, M. KOTAKE,
 122) J. THESING
 123) D.G. SULLIVAN, P.W. SADLER
 124) D.E. HALL, A.H. JACKSON
 125) E.J. MILLER, W. ROBSON

- Chem. Ber. 58, 2037 (1925).
 Chem. Ber. 87, 507 (1954).
 J. chem. Soc. 1959, 877.
 J. chem. Soc. 1967, 1681 (Org. Chem. Sec.)
 J. chem. Soc. 1938, 1910.

Diese Kondensationsprodukte zeigen in ihren UV-Spektren (Abb.14)

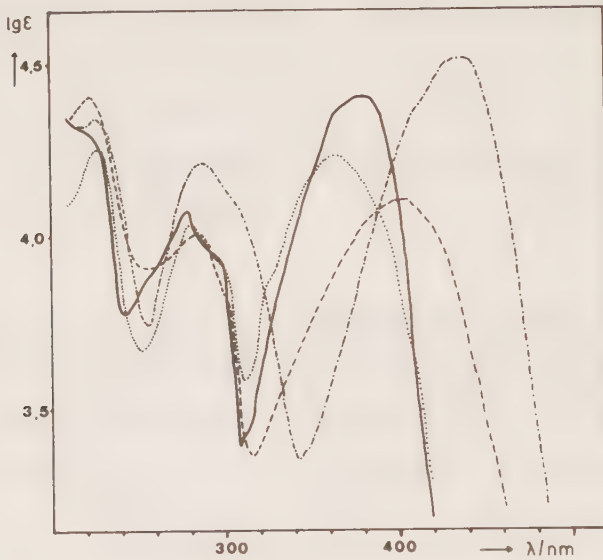


Abb. 14: UV-Spektren von 153 —, 152 ·····, 154 - - - -, 151 ····· in Dioxan

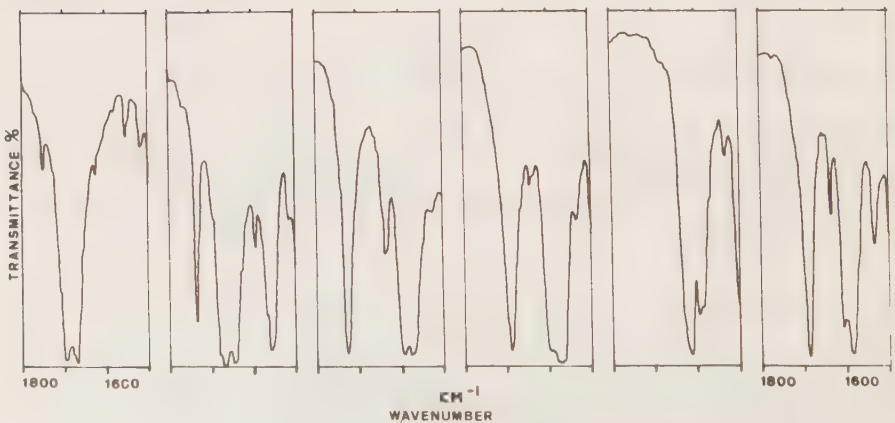
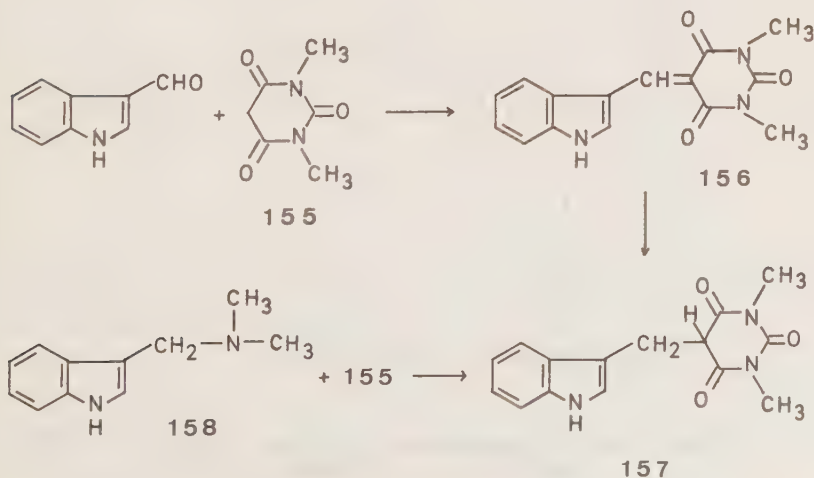


Abb. 15: IR-Spektren von 157, 156, 152, 151, 154, 153 in KBr

ein ausgeprägtes Maximum im sichtbaren Bereich; im Vergleich zu **150** und **157** ist eine intensivere C=C-Schwingung im IR-Spektrum feststellbar (Abb. 15).

Von besonderem Interesse sollten in diesem Zusammenhang jedoch Umsetzungen des Aldehyds mit pharmakologisch interessanten CH-aciden heterocyclischen Säureamiden sein (wie Barbitursäuren **A**, 1,2-Diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin **B** und Phenylmethylpyrazolon **C**), da Derivate dieser Stoffklasse z.T. bewährte Antiphlogistika darstellen (vgl. S.16f).

Wie in einem Vorversuch festgestellt werden konnte, läßt sich der Indol-3-aldehyd mit 1,3-Dimethylbarbitursäure **155** leicht zu **156** kondensieren. Aus **156** ist durch katalytische Hydrierung das Skatyl-Derivat **157** erhältlich. Die Umsetzung läßt sich in den UV-Spektren von **157** und **156** verfolgen (Abb. 16), ebenso im C=C-Bereich der IR-Spektren (Abb. 15). Ich konnte **157** auch aus **158** und **155** herstellen.



Besser gelingt jedoch die Synthese von **160** aus **159** und dem Methojodid von **158**.

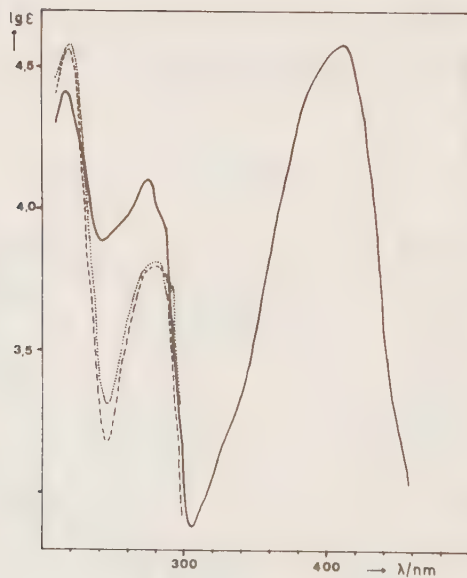
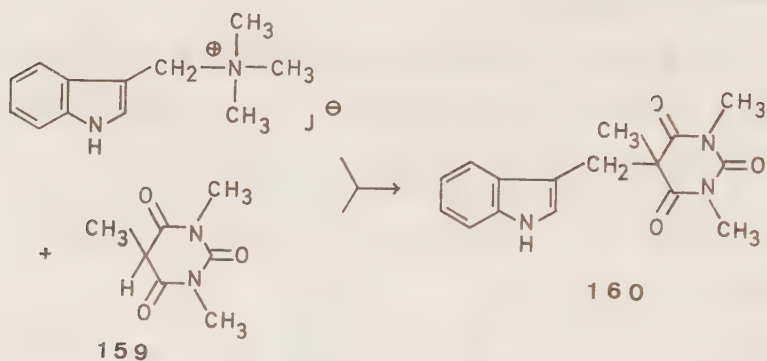
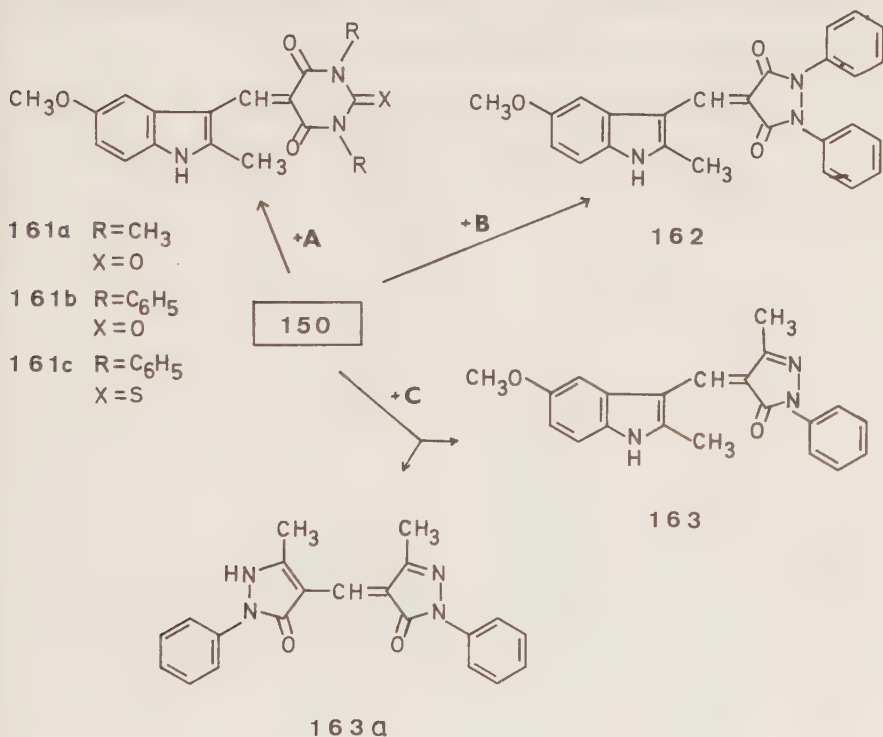
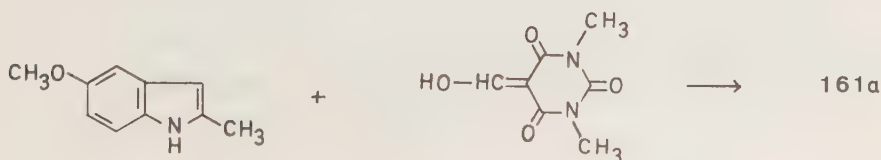


Abb. 16: UV-Spektren von 156 — , 157.... und 160 --- in Dioxan

Die entsprechende Kondensation von **150** mit **155** zu **161a** gelingt ebenso wie die Umsetzung von **150** mit **B** und **C** zu **162** und **163**. Dies geht sowohl aus den UV-Spektren (Abb. 17 u. 18), den IR-Spektren (Abb. 19 u. 20) und den NMR-Spektren, die ein scharfes Singulett für $-\text{CH}=\text{}$ bei tiefem Feld (8,2-8,5 ppm) zeigen, hervor.



161a ließ sich auch durch Umsetzung von **87** mit Formylbarbitursäure in Eisessig darstellen.



Lediglich die Kondensation von **150** mit **C** zu **163** verlief weniger glatt, hier mußten höhere Reaktionstemperaturen sowie Eisessig als Lösungsmittel verwendet werden. Als Nebenprodukt wurde **163a** isoliert, dessen Struktur durch das NMR-Spektrum, das je ein Singulett für Methylprotonen bei 2,7 ppm, für aromatische bzw. olefinische Protonen bei 7,84 und 7,60 ppm im Integralverhältnis 6:10:1 zeigt, aufgeklärt werden konnte.

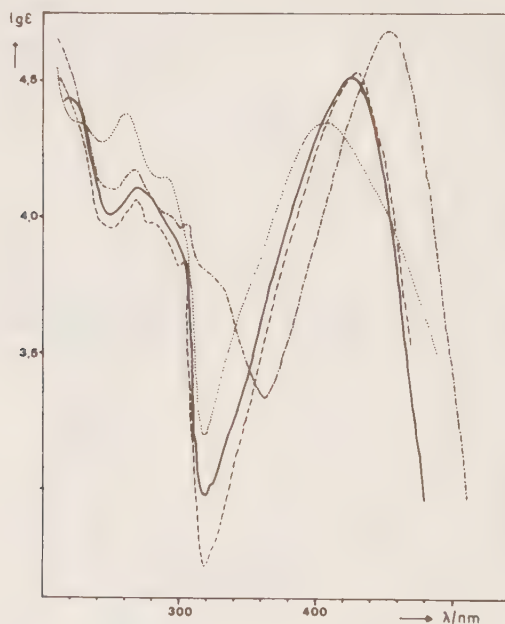
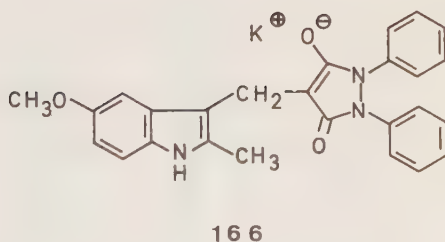
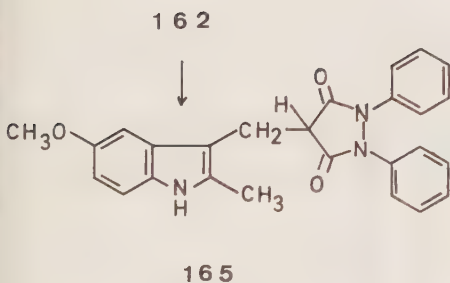
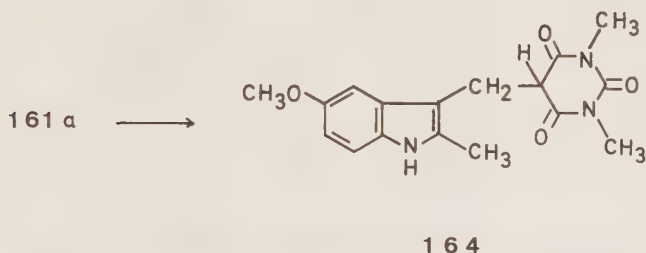


Abb. 17: UV-Spektren von 161b ---, 161c ·····, 161a —, 163 ·····.

Die Umsetzung von **150** mit 1,3-Diphenylbarbitursäure und 1,3-Diphenylthiobarbitursäure ließ sich ebenfalls durchführen, wie aus dem Auftreten einer intensiven C=C-Schwingung im IR-Spektrum (Abb. 20) ersichtlich und wie der Vergleich der UV-Spektren

(Abb. 17) von **161b** und **161c** mit denen von **161a** und **156** zeigt. Bei **161c** handelt es sich jedoch um eine sehr schwer lösliche Substanz, die nicht analysenrein erhältlich war.

Die Verbindungen **161a** und **162** wurden katalytisch zu **164** und **165** hydriert.



Das Hydrierungsprodukt **165** zeigt keine Absorption im sichtbaren UV-Bereich (Abb. 18). Bei Messung in aethanolischer Kalilauge ändert sich der Kurvenverlauf durch Enolisierung zu **166**. Die Auswirkung der Hydrierung läßt sich auch im Bereich von 1500 - 1700 cm^{-1} der IR-Spektren (Abb. 19) verfolgen.

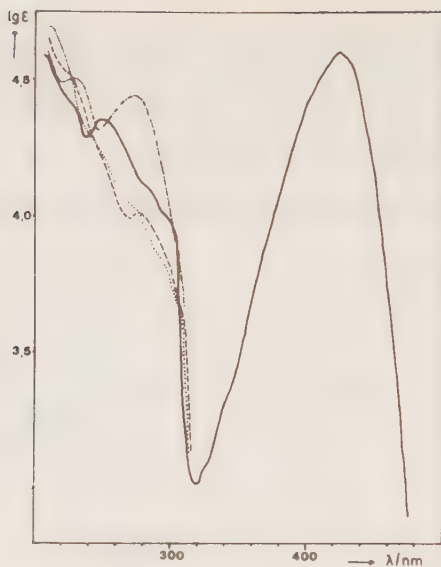


Abb. 18: UV-Spektren von 162 —, 165 ---, 168 (in Dioxan) und 165 in aeth. KOH -.-.-.

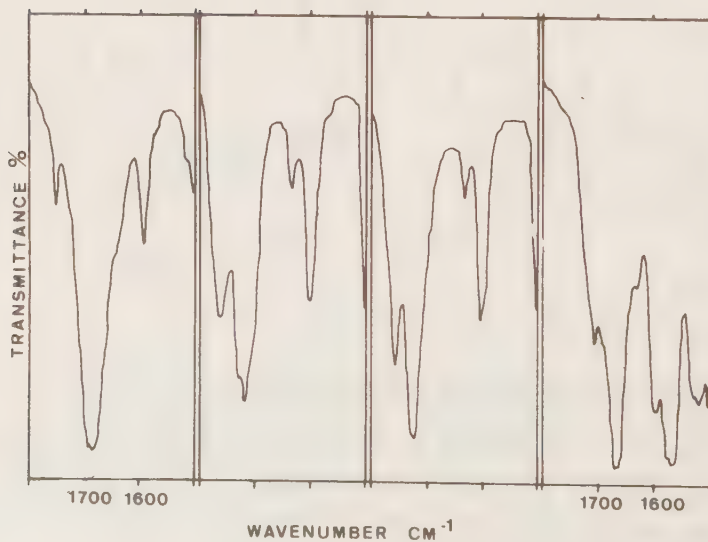


Abb. 19: IR-Spektren von 164, 168, 165, 162 (KBr)

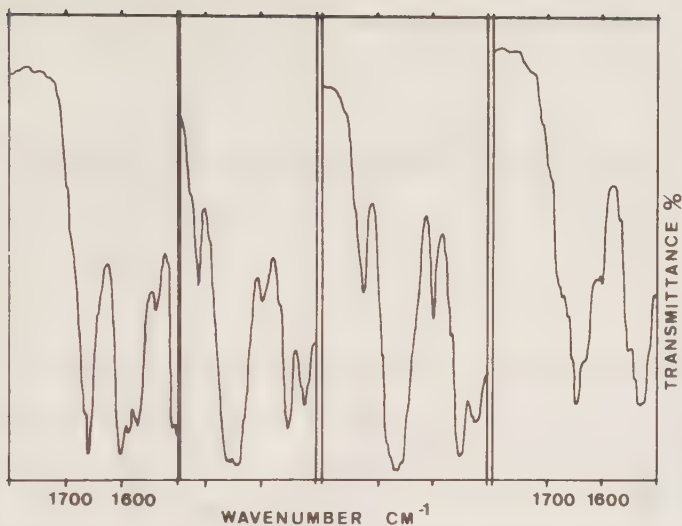
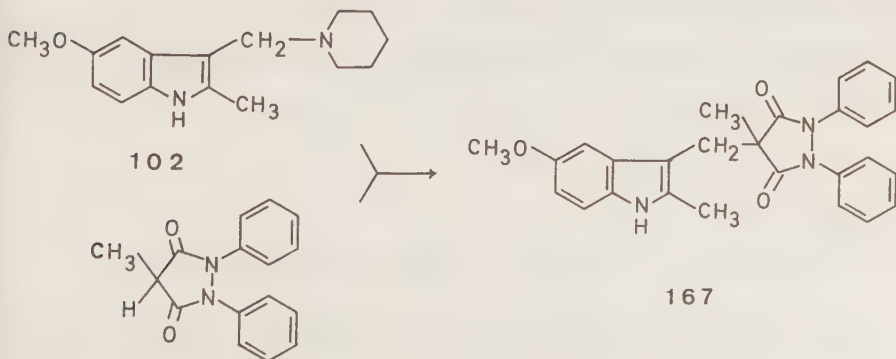


Abb. 20: IR-Spektren von 163, 161a, 161b und 161c in KBr

Die Synthese der Hydrierungsprodukte **164** und **165** durch Skatylie-
rung von **155** und **B** mittels der Gramin-Derivate **100** oder **102**
bzw. deren Methojodide bereitete Schwierigkeiten. Es gelang le-
diglich die Darstellung von **167** in Anlehnung an ein Skatylie-



126)
 rungsverfahren , das Benzylalkohol als Lösungsmittel verwendet.
 Die Struktur **167** läßt sich durch das NMR-Spektrum (Abb. 21) belegen.

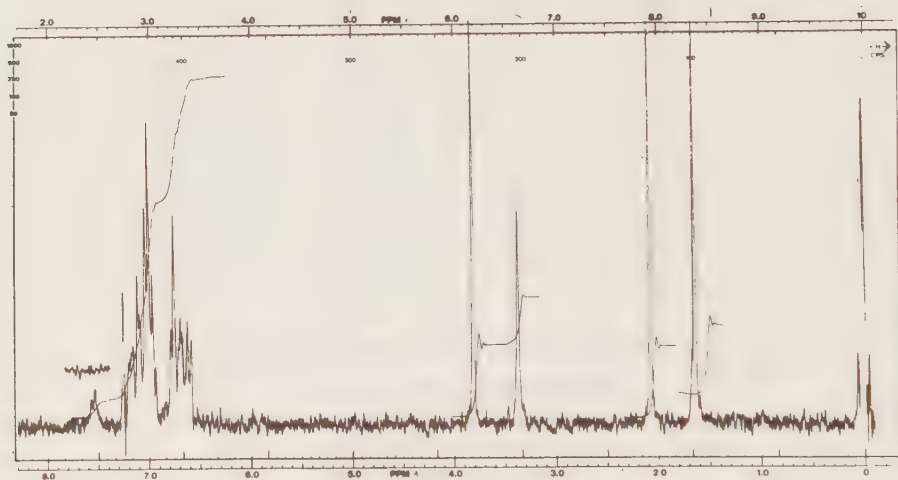
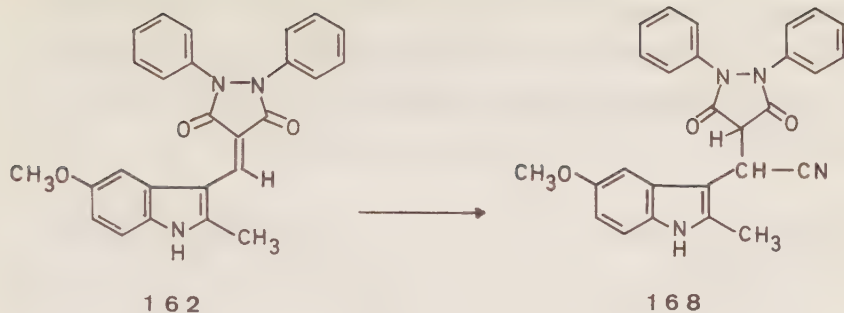
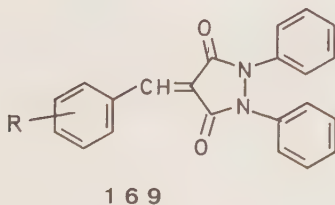


Abb. 21: NMR-Spektrum von **167** in CDCl_3

Wie ich fand, läßt sich **162** durch Addition von KCN an die aktivierte C=C-Doppelbindung in guter Ausbeute in das Nitril **168** überführen. Dies läßt sich wiederum im UV-Spektrum (Abb. 18) und im IR-Spektrum (Abb. 19) am Auftreten einer Nitrilbande bei 2220 cm^{-1} belegen.

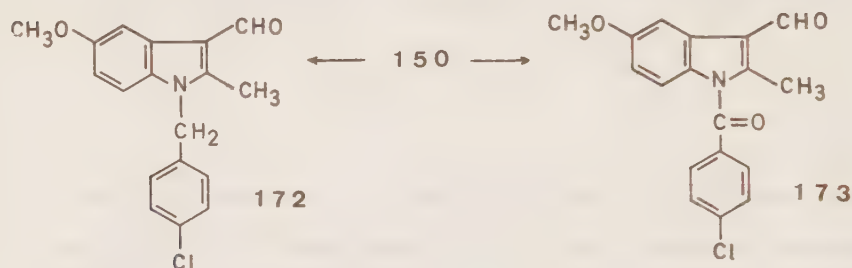


Hiermit eröffnet sich eine Möglichkeit zur Synthese von Indol-essigsäure-Derivaten, die in α -Stellung durch Heterocyclen substituiert sind (z.B. 178). Dies erscheint besonders interessant, da eine Substitution in α -Stellung des Essigsäurerestes durch Alkylgruppen ebenfalls zu antiphlogistisch wirksamen Indol-Derivaten führt (vgl. S.23). Derivate vom Typ 162 sollten jedoch auch interessant sein, da ähnliche 4-Benzyliden-1,2-diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidine vom Typ 169 eine gute antiphlogistische Wirkung aufweisen¹²⁷⁾. Unter diesem Aspekt verdienen die Verbindungen 162, 174 und 175 Beachtung.



127) E. ADAMI, E. MARAZZI, V. LARDARUCCIO, C. CARDANI
 Il Farmaco, Ed.scient., Pavia
12, 521 (1957).

Zum Zwecke der Synthese von **174** und **175** war die Herstellung der Aldehyde **172** und **173** notwendig. Die Alkylierung bzw. Acylierung des Aldehyds **150** gelang nach der bereits beschriebenen Methode (Dioxan/NaH) (s.S. 56), wenn auch in geringer Ausbeute.



In einem Patent ^{P.39)} wurde bereits die Synthese von **173** in Dimethylformamid beschrieben, ohne daß Angaben über die physikalischen Eigenschaften gemacht wurden. Die Abb. 22 zeigt das UV-spektroskopische Verhalten der Aldehyde.

Die Carbonylbanden im IR-Spektrum liegen bei 1640 cm^{-1} (**150**), 1670 cm^{-1} = CHO und 1705 cm^{-1} = N-CO (**173**) und 1650 cm^{-1} (**172**). Das aldehydische Proton tritt im NMR-Spektrum als scharfes Singulett bei 10,1 ppm auf.

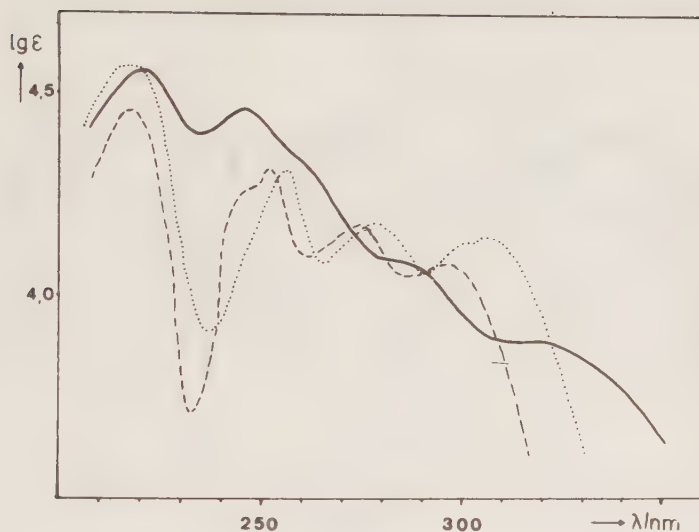
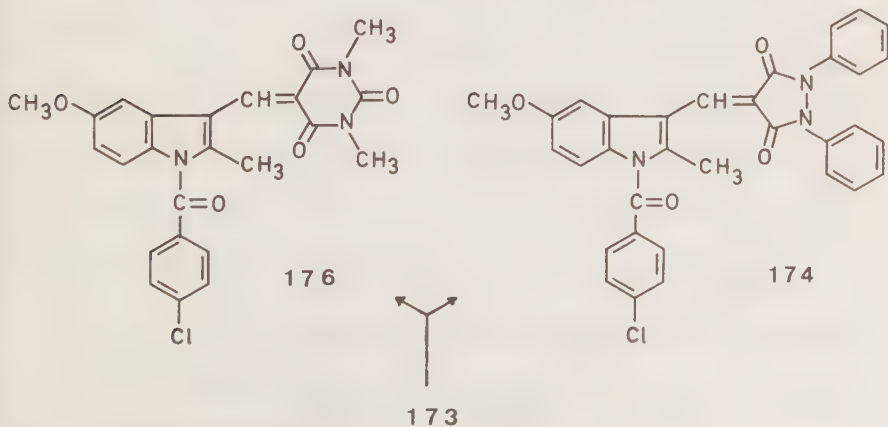


Abb. 22: UV-Spektrum von 172..... (Aethanol),
173 — und 150 ---- (Dioxan)

Die Aldehyde 172 und 173 ließen sich glatt zu den Verbindungen



176, 174, 175 und 163b umsetzen, wie aus den UV-Spektren (Abb. 23) mit einem intensiven Maximum im sichtbaren Gebiet und einer ausgeprägten C=C-Absorption im IR-Spektrum (Abb. 24) hervorgeht.

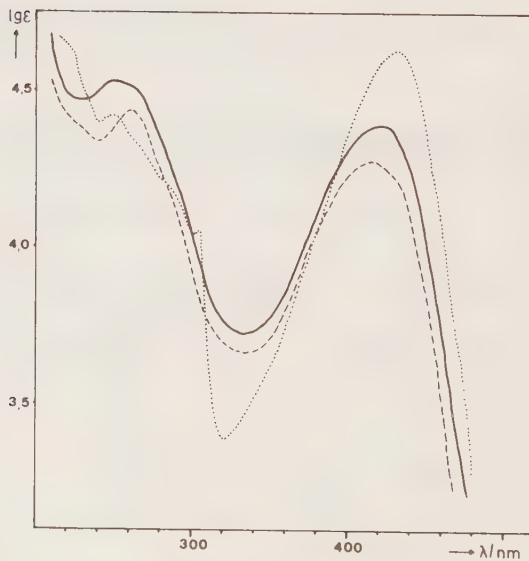
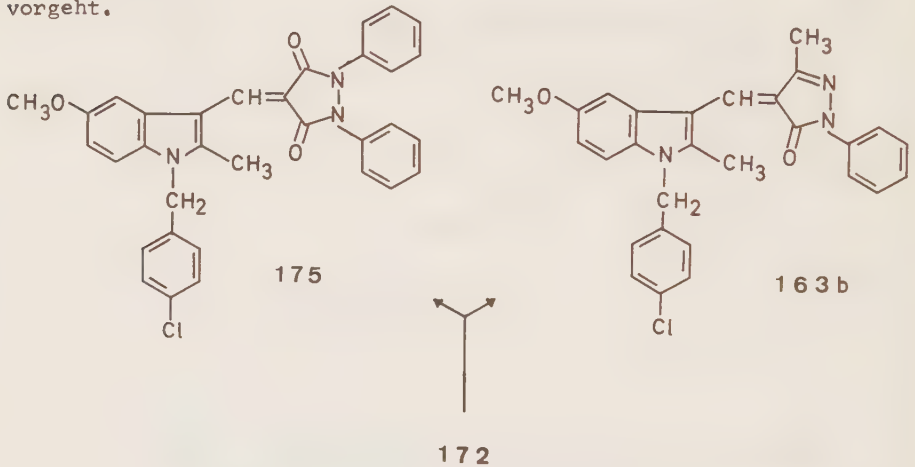


Abb. 23: UV-Spektrum von 176---, 174—, 175.... (Dioxan)

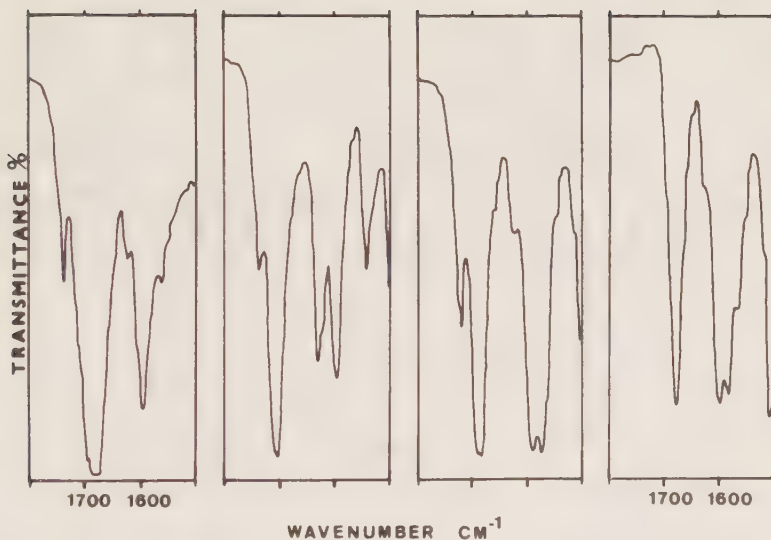
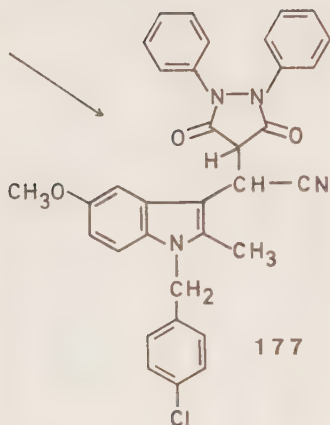


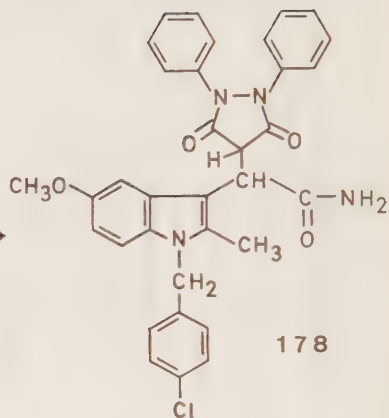
Abb. 24: IR-Spektren von 176, 174, 175
und 163b in KBr

Aufgrund der Hydrolysestabilität der N-Benzylgruppe in **175** erschien mir eine Addition von KCN analog zur Darstellung von **168** lohnend. Tatsächlich gelang die Umsetzung zu **177**, wie aus dem UV-, IR- und NMR-spektroskopischen Befund hervorgeht. Interessant sollte nun die Verseifung des Nitrils sein; man würde zu einer in-domethacinanalogen Verbindung kommen, die durch ein butazolidin-ähnliches Molekül substituiert ist. Die Verseifung des Nitrils **177** gelang jedoch aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit des Diphenyldioxypyrazolidinringes nur durch Einwirkung von Schwefelsäure bei Zimmertemperatur. Ich erhielt das Amid **178**, wie aus den Elementaranalysen und dem IR-Spektrum (Abb. 25) hervorgeht.

175



177



178

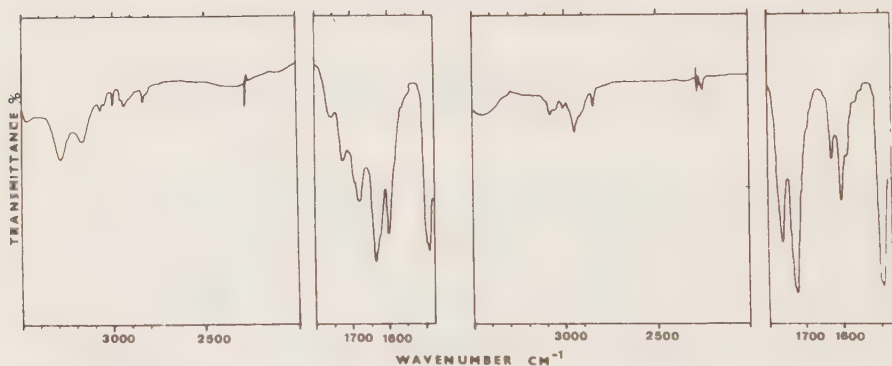
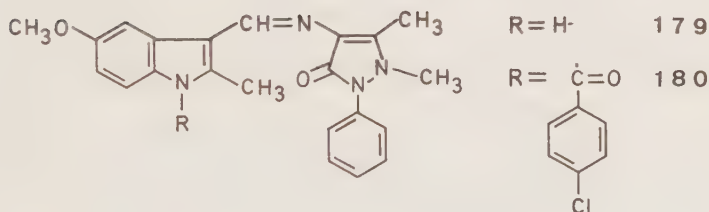
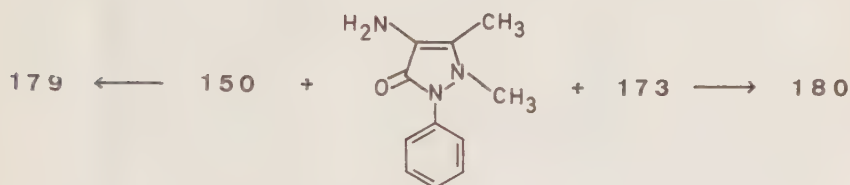


Abb. 25: IR-Spektren von 178 und 177 (KBr)

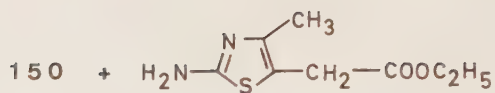
Neben der Kondensation von Indol-3-aldehyd-Derivaten mit CH-aciden Verbindungen bot sich ebenfalls eine Kondensation mit pharmakologisch interessanten Aminen an. So gelang die Umsetzung der Alde-

hyde **150** und **173** mit Aminoantipyrin zu den Schiff'schen Basen **179** und **180** leicht durch Erwärmen in Alkohol-Eisessig-Wasser.

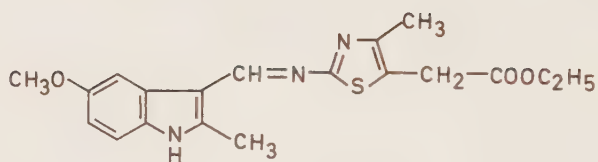


Die UV- und IR-Spektren (Abb. 26 und 27) dieser Verbindungen sprechen ebenso wie die Elementaranalysen für die angenommenen Strukturen **179** und **180**.

Unter diesem Aspekt wurde auch die Umsetzung von **150** mit dem Amino-thiazolessigsäure-Derivat **181** durchgeführt (vgl. antiphlogistisch wirksame Thiazolessigsäuren S. 13). Die Kondensation gelang hier nur durch Erhitzen in Amylalkohol.



181



182

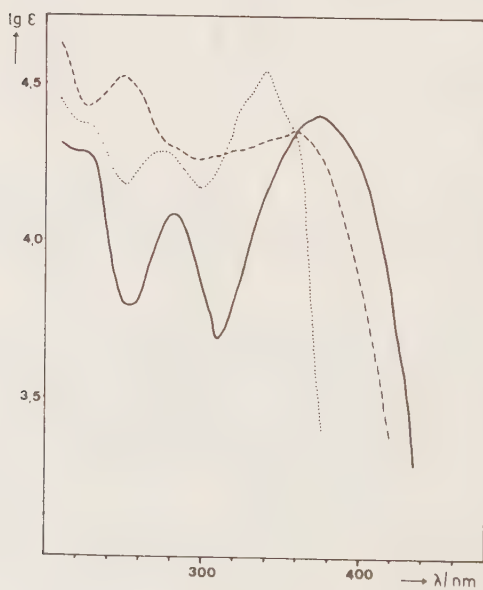


Abb. 26: UV-Spektren von 182 —, 179
und 180 --- (in Dioxan)

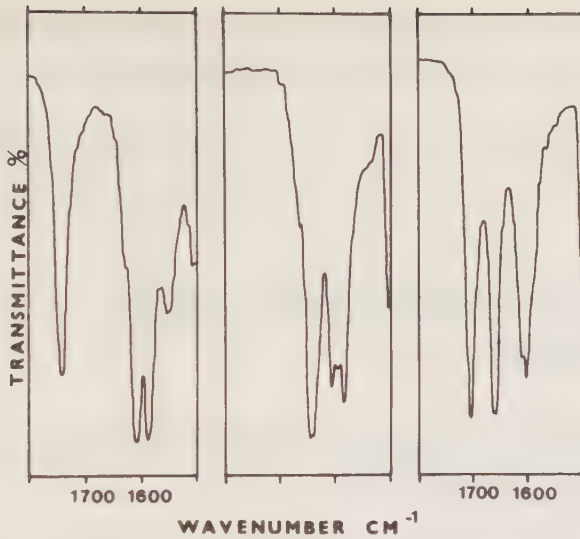


Abb. 27: IR-Spektren von 182, 179, 180 (KBr)

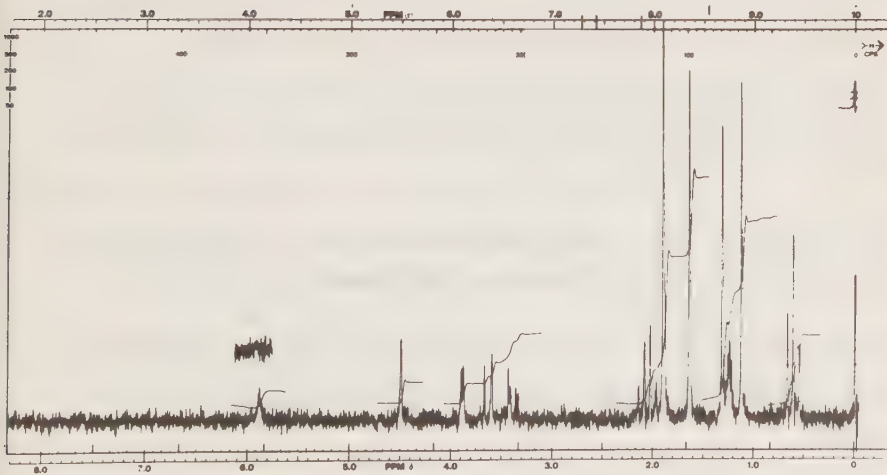


Abb. 28: NMR-Spektrum von 182 in DMSO-d₆
(Regionalbereich : 1000 Hz)

Die Struktur **182** der erhaltenen Verbindung wird durch das UV- und IR-Spektrum (vgl. Abb. 26 u. 27) und das NMR-Spektrum (Abb. 28) bestätigt.

VI. SYNTHESE VON 1-ARYL-2-METHYL-5-METHOXY-INDOL-3- ESSIGSÄURE-DERIVATEN

1. 1-Aryl-indol-3-essigsäuren als mögliche Präkursoren von N-Aryl-anthranilsäure-Derivaten

Wie verschiedene Autoren ¹²⁸⁾ feststellen konnten, werden Indol-Derivate in vivo oxydativ zu Anthranilsäure-Derivaten abgebaut. Da Anthranilsäure-Derivate (wie Mefenaminsäure, Flufenaminsäure ¹²⁹⁾ u.a. (s.S. 11) gute Antiphlogistika sind, warf Whitehouse ¹²⁹⁾ die Frage auf, ob die Wirkung von N-substituierten Indol-Derivaten, wie Indomethacin, durch in-vivo-Bildung von Anthranilsäure-Derivaten zu erklären ist.

Wie Untersuchungen über Indomethacinmetaboliten zeigen, läßt sich ^{130) 131) 132)} kein derartiger Abbau des Indomethacins nachweisen

Überhaupt erscheint die Bildung von wirksamen Anthranilsäure-Derivaten aus dem Indomethacinmolekül unwahrscheinlich. Es wären

128) Lit.Ref. 203 in Anmerkung 1)

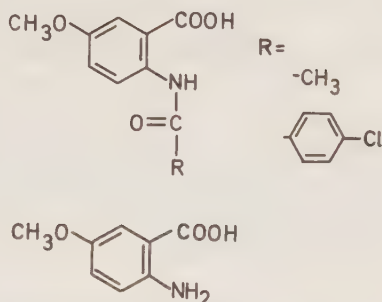
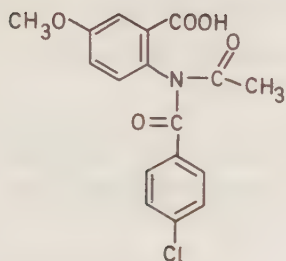
129) Anm. 1), S. 379.

130) Anm. 8), S. 185.

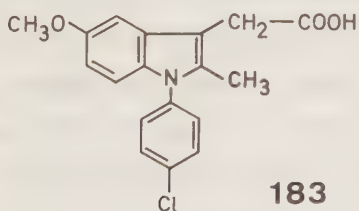
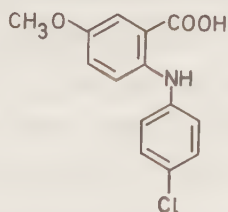
131) R.E. HARTMANN, M.A.P. MEISINGER, G.E. DAVIS, F.A. KUCHL,
J. Pharmacol. exp. Therapeut.
143, 215 (1964).

132) Anm. 3), S. 51.

durch Abbau vermutlich folgende Verbindungen zu erwarten:



Jedoch erweisen sich N,N-disubstituierte, N-unsubstituierte und N-acylierte Anthranilsäuren im pharmakologischen Test als unwirksam¹³³⁾. Die Wirkung scheint an die N-Phenylanthranilsäurestruktur gebunden zu sein¹³⁴⁾. Daher erschien mir die Synthese einer indomethacinanalogen Verbindung interessant, bei der der N-Benzoylrest durch einen N-Phenylrest ersetzt ist, wie z.B. in Verbindung **183**. Bei der Metabolisierung dieser Verbindung könnte das N-Phenylanthranilsäure-Derivat **184** entstehen.

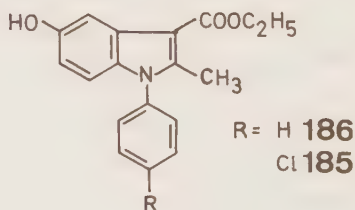
**183****184**

133) LESPAGNOL, THIEBLOT Bull. Soc. Chim. biol., 34, 608 (1952).
134) Anm. 9) S. 90.

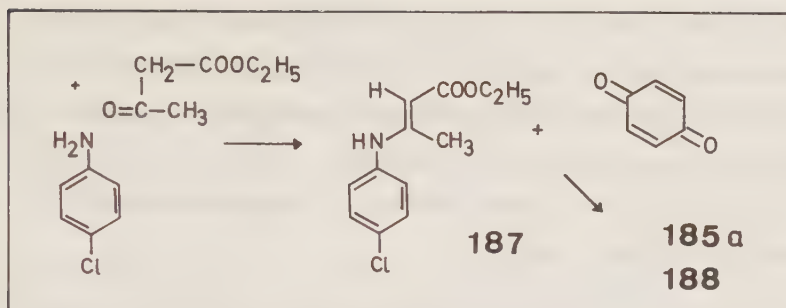
Die Synthese derartig substituierter N-Phenylindol-3-essigsäuren ist nach den in diesem Zusammenhang verwendeten Synthesen (s.S.24 ff) wahrscheinlich nicht möglich. Diese Derivate sollten jedoch nach der von mir durchgeführten Synthese (s.S. 47) darstellbar sein.

2. Synthese von 1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5(bzw.6)-hydroxy-indol-3-carbonsäureaethylester und Strukturaufklärung der erhaltenen Produkte

Zur Synthese der N-Phenylindoleessigsäure **183** war es zunächst notwendig, das Indol-Derivat **185** nach dem Verfahren von Nenitzescu⁷⁵⁾ herzustellen.



Eine Verbindung dieses Typs **186** ist bereits 1929 von Nenitzescu synthetisiert worden. Auch die analoge Halogenverbindung **185**¹¹³⁾ wurde 1965 von Grinev u.a. in 25 %iger Ausbeute hergestellt, und zwar nach folgender Methode: Man versetzt das Enamin **187** mit einem Äquivalent p-Benzochinon. Bei Verwendung von 1,2-Dichloraethan als Lösungsmittel und azeotropem Abdestillieren des Reaktionswassers entsteht die Verbindung **185** (Schmelzpunkt = 206 - 207°).



Ich benutzte bei dem Versuch der Herstellung von **185** die von mir auch sonst mit Erfolg benutzte "Eisessigmethode": Man läßt das Enamin **187** und ein Äquivalent p-Benzochinon in Eisessig reagieren. Das dann erhaltene Produkt **188** zeigte nach der Reinigung einen scharfen Schmelzpunkt von 177° . Die Ausbeute betrug 15 % d.Th. Die gefundenen Elementaranalysenwerte stimmen mit den für **185** berechneten überein. Auch zeigt das IR-Spektrum eine OH-Bande bei 3380 cm^{-1} und eine Carbonylbande bei 1670 cm^{-1} . Die zum Vergleich hergestellte Verbindung **186** zeigt folgende Banden: OH = 3290 cm^{-1} und CO = 1670 cm^{-1} .

Diese Ergebnisse bestärkten mich zunächst in der Ansicht, daß es sich bei der von mir dargestellten Verbindung **188** um das Indol-Derivat **185** handelt. Die Differenz der Schmelzpunkte bei **188** und **185** von 30° ließe sich eventuell durch das Vorliegen zweier verschiedener Modifikationen erklären.

Die Verbindung **188** ließ sich folgendermaßen weiterverarbeiten: Durch Behandlung mit Dimethylsulfat erhielt ich die entsprechende Methoxyverbindung **189**. Diese konnte durch Alkalischmelze in eine Carbonsäure **190** überführt werden, welche sich durch Erhitzen

Bei der erneuten Herstellung der Ausgangsverbindung **188** benutzte ich jetzt bei sonst gleichen Bedingungen statt Eisessig als Lösungsmittel Aceton. Das nun erhaltene Produkt zeigte jedoch einen Schmelzpunkt von 210° . Die Analysenwerte stimmen ebenfalls auf das Indol **185**, auch das IR-Spektrum zeigt Banden bei 3280 cm^{-1} (OH) und 1670 cm^{-1} (CO).

Offensichtlich handelte es sich bei der jetzt erhaltenen Verbindung um das Produkt **185**, das die russischen Autoren ¹¹³⁾ bereits hergestellt hatten. Der Mischschmelzpunkt von **185_a** und **188** zeigte eine Depression von $30-40^{\circ}$. Den IR-Spektren nach handelt es sich nicht um identische Produkte. Signifikante Unterschiede sind im Bereich der CH-Waggingschwingungen feststellbar (Abb. 29).

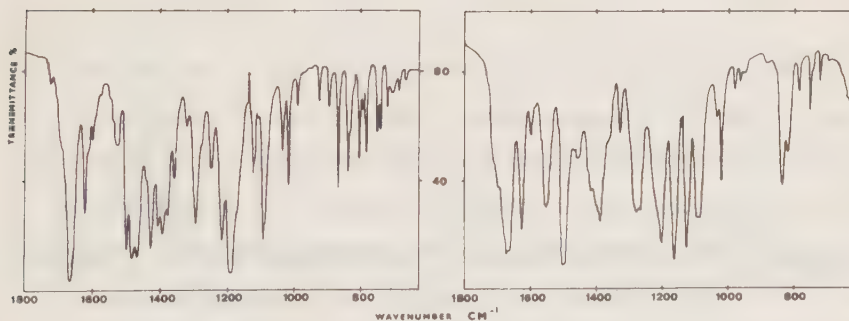


Abb. 29: IR-Spektren von **185** und **188** (KBr)

Auch im UV-Spektrum (Abb. 34) treten Maxima unterschiedlicher Lage auf. Der Vergleich der UV-Maxima in der Tabelle 1 zeigt nur bei Verbindung **185_a** die für 5-Hydroxy-N-aryl-indol-3-carbonsäure-Deri-

113)
vate charakteristischen Maxima.

Tabelle 1	UV _{max} : nm (lg ε)			
5-Hydroxy-2-Methyl-indol-3-Carbonsäure-ester (Aethanol) 104)	216 (4,47)	246 (4,20)	292 (3,98)	
5-Hydroxy-2-Methyl-N-Aryl-indol-3-Carbonsäureester 113)	215 (4,50)	240 - (4,40) 244	288 - (4,10) 292	
186 (Dioxan)	214 (4,50)	242 (4,42)	288 (4,20)	
185a (Dioxan)	216 (4,56)	243 (4,37)	289 (4,20)	
188	223 (4,59)	277 (4,10)	299 (4,11)	

113)
Nach Angaben von Grinev soll das Auftreten eines intensiven Maximums bei 215 nm die angenommene 5-Hydroxyindolstruktur bestätigen. Im IR-Spektrum jedoch zeigen beide Produkte eine für N-Aryl-indol-3-carbonsäure-Derivate charakteristische Carbonylbande 113) im Bereich von 1655 - 1673 cm⁻¹. Ebenso treten Banden des Indol-135) 136) rings auf, die auch bei anderen von mir dargestellten Indol-Derivaten zu finden sind, nämlich bei 1035, 1015, 1500, 1600, 1625 cm⁻¹. Aufgrund dieser Ergebnisse läßt sich der Verbindung 185a die bereits von den russischen Autoren angenommene Struktur 185 zuordnen. Endgültigen Aufschluß über die Konstitution der beiden Isomeren 185 und 188 sollten die NMR-Spektren (Abb. 30 und 31) geben. Wie sich durch Vergleich der Spektren ergibt, zeigen beide Produkte typische Signale für eine Indol-2-Methylgruppe und

einen Aethylester. Zur Strukturaufklärung erscheint es notwendig, die bei beiden Verbindungen unterschiedlichen Signale für aromatische Protonen zu entschlüsseln. Wie aus den Abbildungen 30 und 31 ersichtlich ist, werden die aromatischen Protonen des AA'BB'-Systems vom p-Chloranilinrest und die des ABX-Systems der Protonen vom Indolgerüst nur schlecht aufgelöst. Man erkennt jedoch deutlich bei beiden Verbindungen ein im tiefen Feld liegendes aromatisches Proton, das jeweils verschieden große Kopplungskonstanten aufweist.

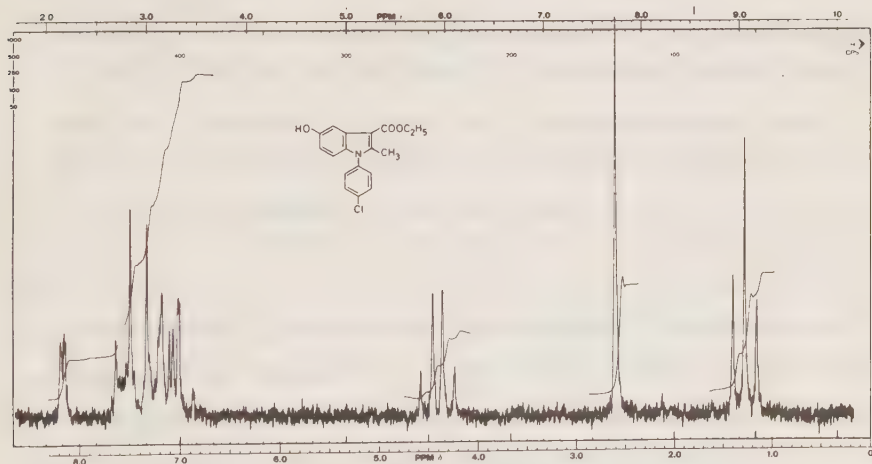


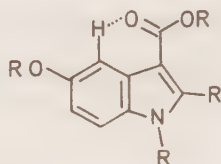
Abb. 30: NMR-Spektrum von 185 in Pyridin- d_5

135) K. NAKANISHI

Infrared Absorption Spectroscopy
Holden-Day, San Francisco, S. 214 (1962).
Physical Methods in:
Heterocyclic Chem. Vol. II, S. 212 (1963).

136) A.R. KATRITZKI

Wie sich durch Vergleich anderer 5-Hydroxy (bzw. Alkoxy)-indol-79) 137) 3-carboxyl-Derivate ergab, wird das Proton H_4 durch den Einfluß einer Carbonylgruppe in 3-Stellung um 34 bis 51 Hz zu 138) tieferem Feld (8,05 ppm) verschoben.



Bei einem 5-Hydroxy-indol-Derivat ist für die m-Kopplung des H_4 mit H_6 eine Kopplungskonstante von 2-3 Hz zu erwarten. Das NMR-Spektrum von **185a** beweist durch das Auftreten des Protons H_4 bei 8,16 ppm mit $I_m = 2,5$ Hz endgültig die angenommene 5-Hydroxy-indolstruktur **185**.

Das andere Isomere **188** zeigt nun ebenfalls ein H_4 -Proton eines Indol-3-carboxyl-Systems mit einer noch stärkeren Verschiebung zum tiefen Feld bei 8,38 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt jetzt 8 Hz. Eine derartig hohe Kopplungskonstante im Aromatenbereich läßt sich wohl nur durch Kopplung mit einem o-ständigen Proton (nämlich H_5) erklären. Auch die stärkere chemische Verschiebung läßt sich durch das Fehlen der o-ständigen Hydroxylgruppe deuten. Bei **188** kann es sich also nicht um ein 5-Hydroxy-indol-Derivat handeln. (Zweifel an der 5-Hydroxy-indol-Struktur

137) S.A. MONTI
138) W.A. REMERS

J. org.Chemistry, 31, 2671 (1966).
J. Amer.chem.Soc. 86, 4608 (1964).

ergaben sich bereits durch das Auftreten eines UV-Maximums bei 223 nm!)

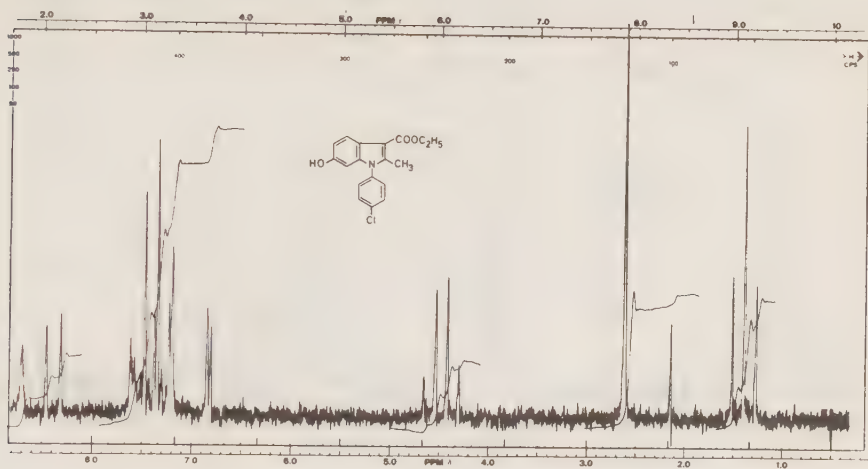


Abb. 31: NMR-Spektrum von 188 in Pyridin- d_5

Eine eindeutige Entscheidung auf spektroskopischem Weg, ob der Indolring in 6- oder 7-Stellung durch eine Hydroxylgruppe substituiert ist, lässt sich treffen, wenn das Kopplungsmuster der aromatischen Protonen H_5 und H_6 bzw. H_7 deutlich zu erkennen ist. Wie sich zeigte, ergeben die aromatischen Protonen der methylierten Verbindung 189 getrennte Signale (Abb. 32).

Der Aromatenbereich des Spektrums lässt sich wohl nur folgendermaßen interpretieren: In der Abb. 32 ist deutlich das AA'BB'-System des p-Chloranilinrestes, das näherungsweise als AB-Spektrum betrachtet werden kann^{138a)}, mit H_3 und H_5 bei 7,65 ppm so-

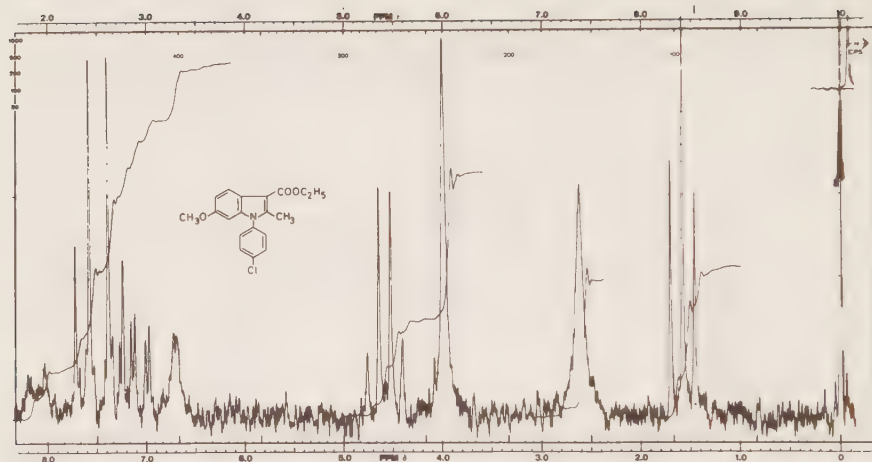


Abb. 32: NMR-Spektrum von 189 in CF_3COOH

wie H_2 und H_6 bei 7,35 ppm ($I_{\text{O}} = 9,5$ Hz) zu erkennen. Es verbleiben vier Hauptsignale für die drei aromatischen Protonen des Indolsystems. Die Kopplungskonstante $I_{\text{O}} = 9$ Hz von H_4 bei 8,10 ppm (d) tritt bei einem Doppeldublett bei 7,07 ppm mit $I_{\text{O}} = 9$ und $I_{\text{m}} = 2$ Hz wieder auf. Es muß sich bei diesem Doppeldublett also um das Signal von H_5 handeln. Das durch die o-Kopplung mit H_4 zunächst zum Dublett aufgesplattene Proton H_5 wird weiterhin durch m-Kopplung ($I_{\text{m}} = 2$ Hz) zum Doppeldublett aufgesplatt. Die gleiche Kopplungskonstante tritt bei einem Dublett bei 6,71 ppm mit $I_{\text{m}} = 2$ Hz auf. Die bei H_5 und bei dem Proton mit $\delta = 6,71$ ppm auftretende m-Kopplungskonstante beweist eindeutig das Vorliegen eines 6-Methoxy-indols. Das Signal bei 6,71 ppm ist also dem Proton H_7 zuzuordnen.

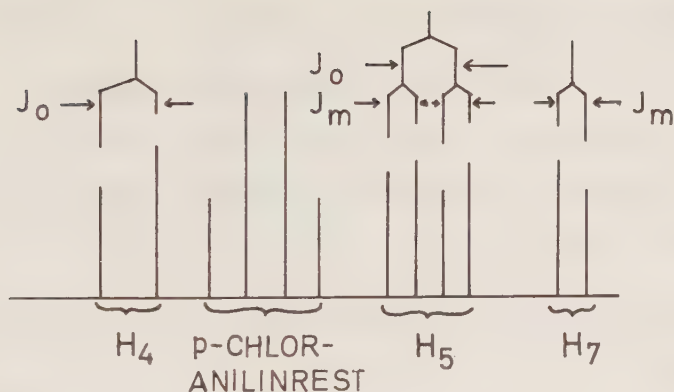


Abb. 33: Kopplungsmuster der aromatischen Protonen von 189

Die Abb. 33 zeigt vereinfacht das Kopplungsmuster für die aromatischen Protonen. Es handelt sich bei diesem System um einen Übergang zwischen einem ABX- und einem AMX-System, das hier insofern vereinfacht ist, als die p-Kopplung zwischen H_4 und H_7 nicht berücksichtigt ist; die zu erwartenden 12 Linien sind daher auf 8 reduziert.

Die Verschiebung der Protonen H_5 und H_7 zu höherem Feld läßt sich zwanglos durch den Einfluß der o-ständigen Methoxygruppe erklären, beim H_7 wird dieser Effekt durch den benachbarten Stickstoff verstärkt, es liegt daher bei noch höherem Feld.

Wie in Tabelle 1 und 2 gezeigt, läßt sich der auf NMR-spektroskopischem Wege erbrachte Beweis für die 6-Hydroxy-indol-Struktur durch Vergleich der UV-Maxima von Umsetzungsprodukten von 188 mit anderen 5- und 6-Hydroxy(bzw. Alkoxy)-Derivaten erhärten.

Durch Vergleich der Werte der Tabellen 1 (s. S. 102) und 2 ergibt sich, daß die Maxima der 6-Hydroxy (bzw. Alkoxy)-Derivate im Vergleich zu den entsprechenden 5-substituierten Derivaten bathochrom verschoben sind und zwar um folgende Werte: Maximum I um 7 nm, Maximum II um 30-35 und das Maximum III um 10 nm. Ferner zeigt das Maximum III bei den 6-Hydroxy(bzw. Alkoxy)-Derivaten eine ebenso große bis größere Intensität als das Maximum II. Bei den entsprechend 5-substituierten Derivaten ist die Intensität des Maximums II größer als bei dem Maximum III (Vgl. hierzu auch Abb. 34).

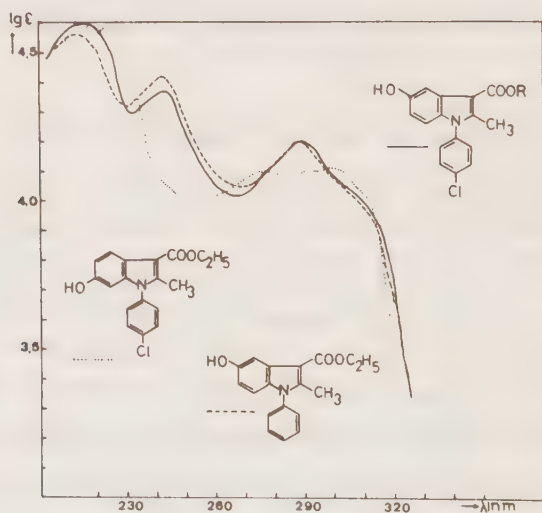


Abb. 34: UV-Spektrum von 185 — ,
186 --- und 188 in Dioxan

Tabelle 2	UV _{max} : nm (lg ε)		
Verbindung	Maximum I	Maximum II	Maximum III
208 (Dioxan)	216 (4,61)	241 (4,40)	287 (4,20)
121 (Dioxan)	220 (4,49)	244 (4,30)	287 (4,00) ¹³⁹⁾
93 (Methanol)	216 (4,48)	242 (4,26)	284 (2,99)
189 (Dioxan)	223 (4,61)	277 (4,12)	295 (4,13)

Nach Tabelle 3 zeigen die in 3-Stellung unsubstituierten Alkoxy-indol-Derivate folgende Unterschiede: Bei 6-Alkoxy-Derivaten ist im Vergleich zu den entsprechend 5-substituierten Verbindungen das Maximum I geringfügig bathochrom, das Maximum II dagegen hypsochrom verschoben. Jedoch sind die Unterschiede nicht so stark ausgeprägt wie bei den in 3-Stellung durch eine COOR-Gruppe substituierten Derivaten. Die UV-Absorption der 5(bzw. 6)-Methoxy-indole in Schwefelsäure zeigt dagegen deutlichere Unterschiede (Abb. 35).

Tabelle 3	UV _{max} : nm (lg ε)		
Verbindung	Maximum I	Maximum II	Maximum III
87 (Dioxan)	-	274 (3,95)	294 (3,77) S ⁺)
210 (Dioxan)	217 (4,48)	277 (4,14)	315 (3,74) S
191 (Dioxan)	222 (4,57)	268 (4,13)	285 (4,08) S
6-Methoxy-indol (Aethanol)	220 (4,85)	267 (3,17)	292 (3,29) ¹⁴⁰⁾
6-Methoxy-2-methyl-indol (Aethanol)	224 (-)	267 (-)	297 (-) ¹⁴¹⁾

+) S = Schulter

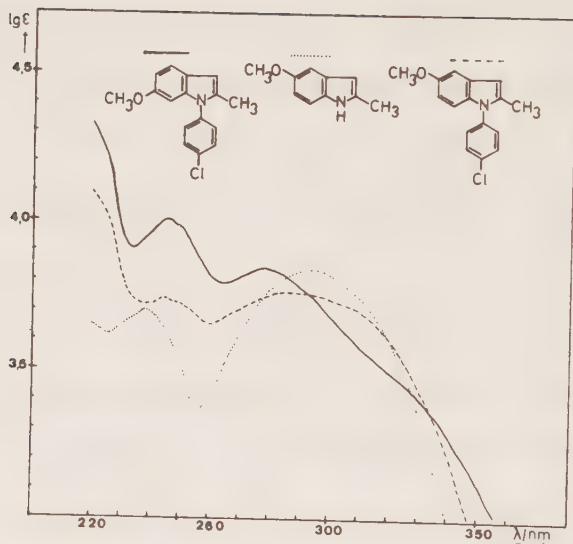
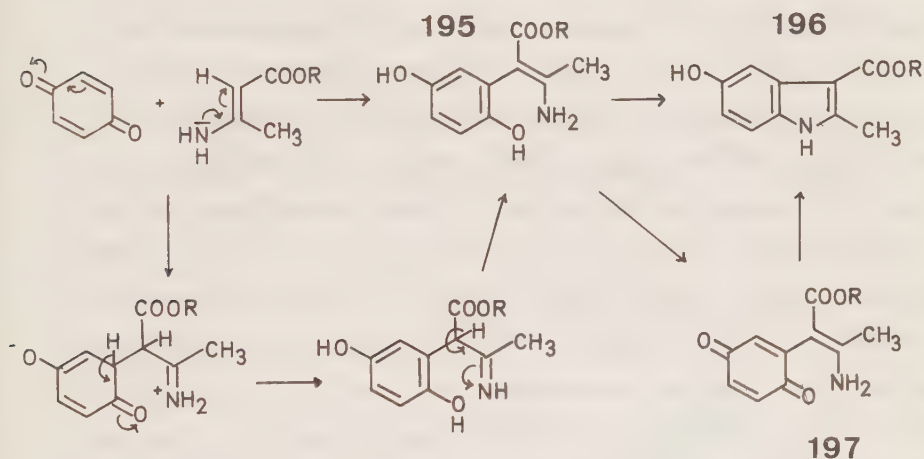


Abb. 35: UV-Spektrum von 191 — , 87
und 210 - - - in H_2SO_4

- 139) N. NEUSS, H.E. BOAZ, J.W. FORBES J. Amer.chem.Soc. 76, 2463 (1954)
- 140) R.B. WOODWARD, F.E. BADER, H. BICKEL, A.J. FREY, R.W. KIERSTEAD Tetrahedron, 2, 1-57 (1958).
- 141) R.A. HEACOCK, O. HUTZINGER J.chem.Soc. 1965, 3902.

3. Über den Mechanismus der Bildung von 5- und 6-Hydroxy-indol-Derivaten bei der Nenitzescu-Reaktion

Bei der Umsetzung von p-Benzochinon mit β -Aminocrotonester zu 5-Hydroxy-indol-Derivaten¹⁴²⁾ nach Nenitzescu ist im ersten Reaktionsschritt eine 1,4-Addition des Enamins an das chinoid System



142) Die 5-Hydroxy-indol-Struktur wurde von BEER u.a. durch unabhängige Synthese bewiesen (R.J.S. BEER, K. CLARKE, H.G. KHORONA, A. ROBERTSON J.chem.Soc. 1948, 1605)

anzunehmen¹⁴³⁾ 79). Das β -C-Atom des Enamins fungiert hierbei als nukleophiler Partner. (Allerdings wird auch eine 1,2-Addition der Aminogruppe diskutiert¹⁴⁴⁾) Als erstes Zwischenprodukt wäre die Verbindung **195** zu erwarten, wie sie bereits von Beer u.a.¹⁴⁵⁾ postuliert wurde. Verbindungen dieses Typs wurden⁷⁹⁾ 137) 143) den später von verschiedenen Untersuchern isoliert¹⁴⁶⁾ 147), so daß man den ersten Reaktionsschritt wie im Schema auf Seite 111 formulieren kann.

Domschke und Fürst¹⁴⁸⁾ sowie Grinev u.a.¹⁴⁹⁾ formulierten den Ringschluß durch einfache Wasserabspaltung aus **195** zum Indol **196**. Der Ringschluß durch Abspaltung einer phenolischen Hydroxylgruppe vom benzoiden System erscheint jedoch ungewöhnlich. Wie Domschke und Fürst bereits feststellten, kann das Hydrochinon-Derivat **195** durch Oxydation mit p-Benzochinon in **197** überführt werden. Diese Autoren nahmen an, daß das Hydrochinon **195** hierdurch einer Weiterreaktion zum Indol-Derivat **196** entzogen wird und daher bei der Herstellung niemals ein Überschuß von Chinon vorhanden sein darf. Wie ich jedoch feststellen konnte, wird die Ausbeute durch die Anwendung eines großen Überschusses von Chinon nicht vermindert. Nach Untersuchungen von Raileanu¹⁴³⁾ 79) und Nenitzescu sowie Allen u.a.⁷⁹⁾ ist der Ringschluß sogar

143) D. RAILEANU, C.D. NENITZESCU Rev.roum.Chim. 10, 339 (1965).

144) E.A. STECK, R.P. BRUNDAGE, L.T. FLETCHER

J.org Chemistry, 24, 1750 (1959).

145) R.J.S. BEER, H.F. DAVENPORT, A. ROBERTSON

J.chem.Soc. 1953, 1262.

146) G.R. ALLEN, M.J. WEISS

J.org.Chemistry, 33, 198 (1968).

147) R. LITTELL, G.R. ALLEN

J.org.Chemistry, 33, 2064 (1968).

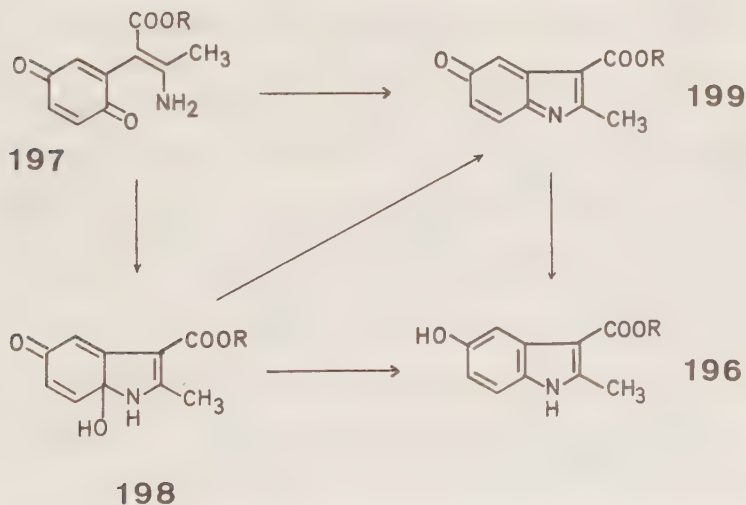
148) G. DOMSCHKE, H. FÜRST

Chem.Ber. 92, 3244 (1959).

149) A.N. GRINEV, V.I. SHVEDOV, A.P. TERENCEV

Zhur.obshch.Khim. 26, 1449 (1956).

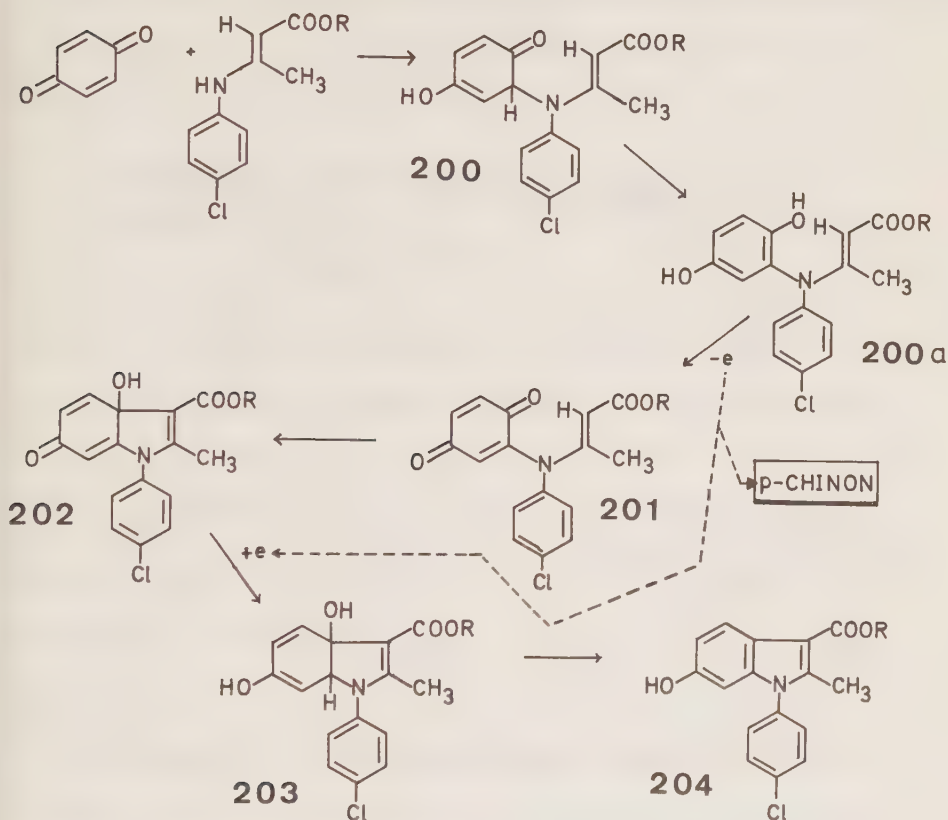
Über ein derartiges Chinon-Derivat zu formulieren, da sich Hydrochinonabkömmlinge, wie **195**, nur in Anwesenheit von Chinon als Oxydationsmittel zum Indol cyclisieren lassen. Die Hydroxyindolbildung kann durch Reduktion eines intramolekularen Additions- bzw. Kondensationsproduktes **198** bzw. **199** erklärt werden. Als Reduktionsmittel fungiert das Hydrochinon-Derivat **195**, das gleichzeitig zum Chinon-Derivat **197** oxydiert wird.



Der Mechanismus läßt sich demnach folgendermaßen zusammenfassen:

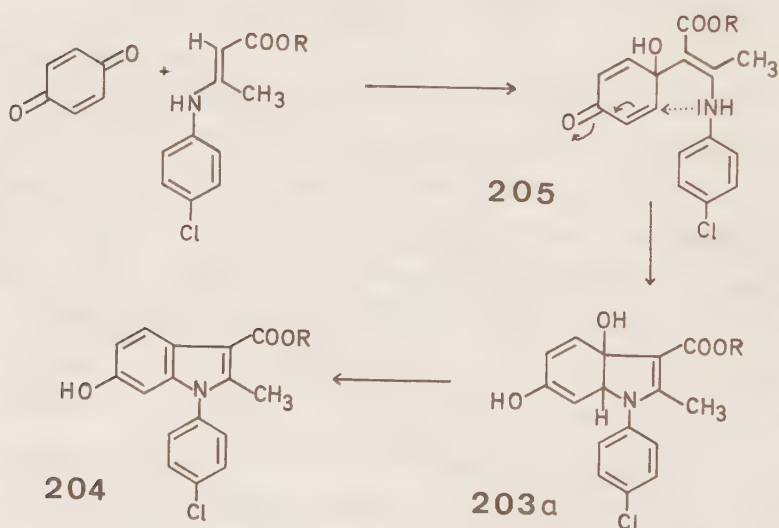
1. 1,4-Addition des Enamins an das Chinon
2. Oxydation des Hydrochinon-Derivates **195** zum Chinon-Derivat **197** (bei Startreaktion durch Chinon, dann durch **198** bzw. **199**)
3. Ringschluß durch Addition bzw. Kondensation
4. Reduktion von **198** bzw. **199** durch **195** (bei gleichzeitiger Bildung von **197**)

Dieser Mechanismus vermag jedoch das Entstehen von 6-Hydroxy-indol-Derivaten nicht zu erklären. Die Bildung dieser Verbindungen ist meines Wissens bei der Nenitzescuschen Indolsynthese bisher noch nicht beobachtet worden. Das Entstehen dieser Indol-Derivate läßt sich folgendermaßen erklären: Durch 1,4-Addition der sekundären Aminogruppe des N-Phenyl- β -aminocrotonesters an das chinoide System kann das Produkt **200** entstehen, das auch in der tautomeren Form **200a** vorliegen kann. Das Oxydationsprodukt **201** dieser Verbindung kann sich durch intramolekulare 1,2-Addition zu **202** cyclisieren. Aus dem Reduktionsprodukt **203** von **202** kann dann durch Wasserabspaltung das 6-Hydroxy-indol **204** entstehen. In Analogie zu dem bei der 5-Hydroxy-indol-Bildung angenommene Mechanismus läßt sich auch hier ein kreisförmiger Redox-Prozeß formulieren.



In Anlehnung an einen bei der 5-Hydroxy-indol-Bildung diskutierten Reaktionsverlauf ist auch im vorliegenden Fall primär eine 1,2-Addition des β -C-Atoms vom Enamin an die Carbonylgruppe zu **205** formulierbar. Es könnte sich dann unter Ringschluß zu **203a**

eine 1,4-Addition der sekundären Aminogruppe anschließen. Das erhaltene Produkt **203_a** wäre identisch mit **203**. Durch Wasserabspaltung erhält man ebenfalls das 6-Hydroxy-indol-Derivat **204**.

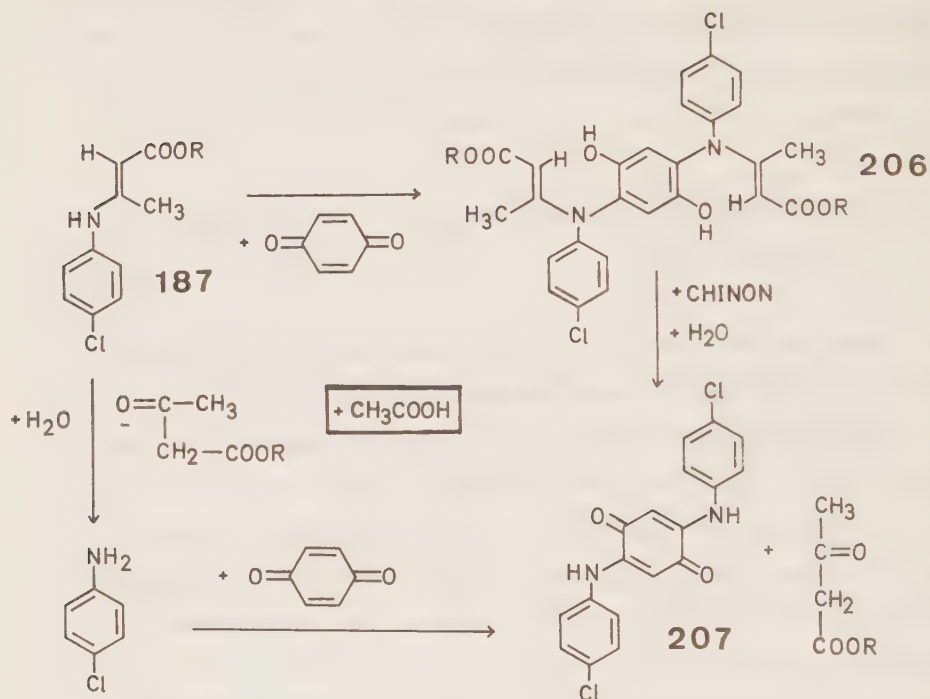


Bei der Untersuchung der Frage, welcher Mechanismus wahrscheinlicher erscheint, sollte man berücksichtigen, daß ich eine 6-Hydroxy-indol-Bildung bisher nur bei Umsetzung des *N*-(*p*-Chlorphenyl)- β -aminocrotonesters feststellen konnte. Die Umsetzung des entsprechenden *N*-(*p*-Methoxyphenyl)-Derivates lieferte in Eisessig das 5-Hydroxy-indol-Derivat. Um eine Entscheidung treffen zu können, welcher Mechanismus (1,2- bzw. 1,4-Addition) in diesem Falle

zutrifft, müßten Syntheseversuche mit verschiedenen substituierten N-Aryl- β -aminocrotonestern sowie Versuche zur Isolierung von Zwischenprodukten vorgenommen werden. Vielleicht geben auch die im folgenden Abschnitt diskutierten Ergebnisse einen Hinweis zu dieser Frage.

4. Über die Bildung von Anilinochinon-Derivaten bei der Nenitzescu-Reaktion

Bei verschiedenen Versuchen, die Synthese des von mir erhaltenen 6-Hydroxy-indol-Derivates **188** nachzuarbeiten, erhielt ich lediglich ein schwer lösliches, braunschwarzes Produkt, aus dem sich kein Indol-Derivat isolieren ließ. (Wie sich später herausstellte, gelingt die Synthese der 6-Hydroxy-indol-Derivate ohne weiteres, wenn man unter wasserfreien Bedingungen arbeitet). Das zunächst gebildete Reaktionsprodukt enthielt, wie aus den Elementaranalysen hervorging, Halogen und Stickstoff. Es fehlt jedoch im IR-Spektrum (Abb. 37) im Bereich von $1650-1750\text{ cm}^{-1}$ eine zu erwartende Estercarbonylbande. Auch im NMR-Spektrum fand sich kein Hinweis auf das Vorhandensein eines Äthylesters, ebenso tritt kein Signal für eine $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$ -Gruppe auf, die Aminocrotonestergruppierung mußte also abgespalten worden sein. Diese Ergebnisse lassen sich wohl nur dahingehend deuten, daß es sich bei dem isolierten Produkt um eine Additionsverbindung aus Chinon und Chloranilin handelt. Die Analysen machen es wahrscheinlich, daß das Umsetzungsprodukt aus zwei Molekülen Chloranilin und einem Molekül Chinon besteht. Denkbar wäre der im Schema Seite 118 formulierte Reaktionsverlauf.



Die Bildung von **207** lässt sich durch Vergleich der UV- und IR-Spektren mit denen bekannter 2,5-Diamino-p-Benzochinone nachweisen. Die Tabelle 4 enthält eine Gegenüberstellung der UV-Maxima von **207** und 2,5-Dianilinochinon.

Die bathochrome Verschiebung der Bande I im Spektrum von **207** (Abb. 36) dürfte durch die Halogensubstitution zu erklären sein, während die geringen Verschiebungen der Banden II und III

durch die unterschiedlichen Lösungsmittel bedingt sind. Im übrigen zeigen die Spektren einen ähnlichen Kurvenverlauf.

Tabelle 4		UV _{max} : nm	
Verbindung	Maximum I	Maximum II	Maximum III
207 (Dioxan)	286	385	525
2,5-Dianilino- p-benzochinon (CHCl ₃) 150)	264	388	520

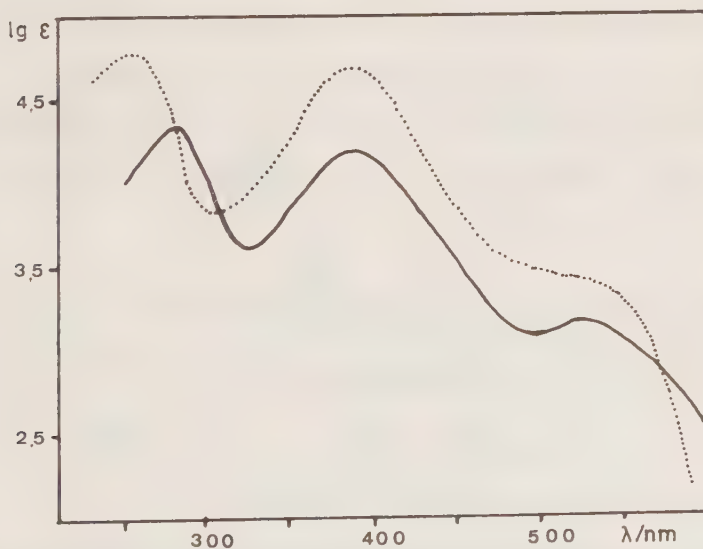


Abb. 36: UV-Spektrum von 207 — und 2,5-Dianilino-p-chinon ----

Im IR-Spektrum von **207** (Abb. 37) tritt eine NH-Doppelbande bei 3270/3300 cm^{-1} auf. Monoanilinochinon zeigt nur eine NH-Bande bei 3240 cm^{-1} , dagegen aber zwei Carbonylbanden bei 1685 cm^{-1} für $\text{C}=\text{C}-\text{CO}-\text{C}=\text{C}$ und 1640 cm^{-1} für $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{NH}-$.

Im Spektrum von **207** tritt, wie nach der Struktur zu erwarten, lediglich eine Carbonylbande bei 1630 cm^{-1} für $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{NH}$ auf. Auffällig ist ferner eine intensive breite Bande bei 1500 cm^{-1} ,¹⁵¹⁾ die auch von Wallenfels und Draber bei einer Vielzahl von 2,5-Diaminochinonen beobachtet wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse kann man wohl sagen, daß es sich bei dem Produkt **207** um nicht ganz reines 2,5-Di(p-chloranilino)-p-benzochinon handelt.

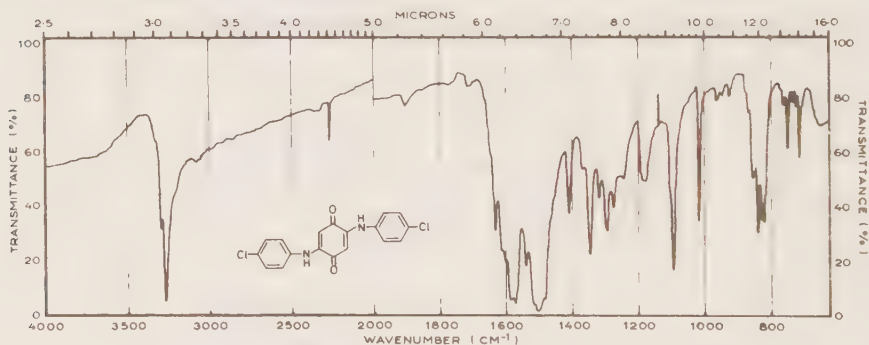


Abb. 37: IR-Spektrum von **207** in KBr

Bei der Umsetzung des Phenylaminocrotonesters mit Chinon⁺⁾ (siehe Schema S. 118) muß nach erfolgter Addition zu **206** eine Hydrolyse des Enamins **206** eingetreten sein. Denkbar wäre allerdings auch eine primär eingetretene Hydrolyse von **187** und

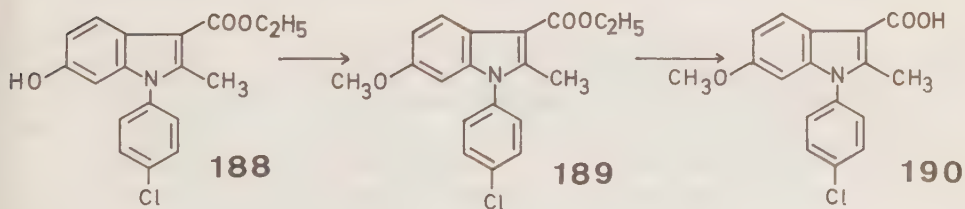
151) K. WALLENFELS, W. DRABER, Tetrahedron (London), 20, 1889 (1964)

+) Ein analoges doppeltes C-C-Additionsprodukt ist von MONTI (Anm. 137) isoliert worden.

anschließende Addition von Chloranilin an Chinon sowie Oxydation zu **207**. Jedoch ist zu erwarten, daß eine Hydrolyse des Enamins unter diesen Bedingungen (zunächst Eiswasserkühlung und Anwesenheit von etwa 1 Äquivalent Wasser in einer Konzentration von maximal 1 %) langsamer verläuft als die erfahrungsgemäß schnell anspringende Nenitzescu-Reaktion, da sich ein N-unsubstituiertes 5-Hydroxy-indol-Derivat (**92**) unter diesen Bedingungen darstellen läßt. Das Entstehen von **207** spräche demnach für eine primär eingetretene 1,4-Addition.

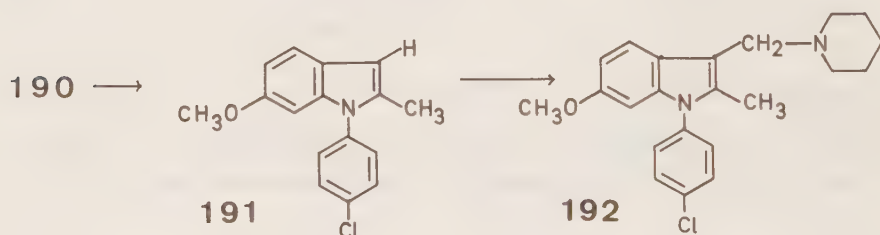
5. Synthese von 1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol-3-acetonitril

Die Verbindung **188** wurde, wie bereits erwähnt, zu einem Indol-3-acetonitril-Derivat weiterverarbeitet. Nach Kenntnis der Struktur lassen sich die Reaktionsschritte folgendermaßen formulieren:



Zunächst konnte ich die Hydroxyverbindung **188** durch Umsetzung mit Dimethylsulfat in Dioxan/Natronlauge zum Methoxy-Derivat **189** umsetzen, das sich aufgrund der schweren Verseifbarkeit, wie auch sonst bei N-Aryl-indol-3-carbonsäureestern, nur durch eine Alkalischmelze ¹⁵²⁾ bei 220° in die entsprechende Indol-3-

carbonsäure überführen ließ. (Der Ester konnte nach entsprechender Behandlung bei 180-190° unverändert zurückgewonnen werden!) Die Säure **190** läßt sich, wie auch andere Indol-3-carbonsäuren durch Erhitzen über den Schmelzpunkt decarboxylieren. Es gelang mir so, das in 3-Stellung unsubstituierte Indol-Derivat **191** in guter Ausbeute darzustellen. Auch die Umsetzung zur Mannich-Base **192** mit Piperidin, Formaldehyd und Essigsäure gelang auf gleichem Weg wie bei der Darstellung der N-unsubstituierten Mannich-Base **102**. Da die Gefahr einer 1,3-Polymerisierung hier nicht gegeben ist, konnte die Reaktion durch Erwärmen beschleunigt werden.

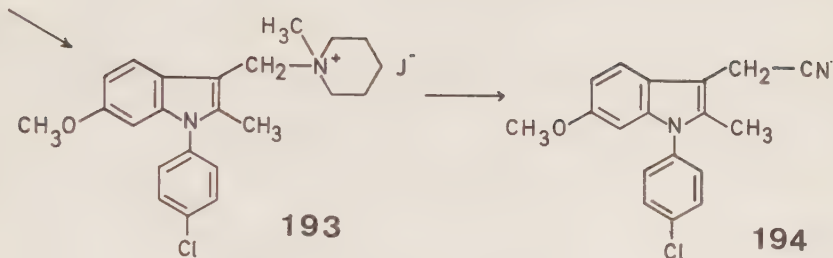


Die Mannich-Base **192**, die als öliges Produkt anfiel, wurde ohne weitere Reinigung zum Methojodid **193** verarbeitet, das sich nach der beschriebenen Methode (s.S. 46) in Petroläther darstellen ließ. Die Umsetzung des Methojodides **193** zum Nitril **194** erfolgt nicht so leicht wie bei den entsprechenden N-unsubstituierten Derivaten. Erst nach 6stündigem Kochen der Suspension von **193** in einer wässrigen Kaliumcyanidlösung gelang die Darstellung

152) A.N. GRINEV, V.I. SHVEDOV, E.K. PANISHEVA
 Chim. geterocyc. soed. (Riga)
6, 1055 (1967).

des Nitrils 194 .

192



Die Struktur der Verbindung **194** kann durch ihre spektroskopischen Eigenschaften nachgewiesen werden. Im UV-Bereich treten Maxima bei 226 nm ($\lg \epsilon = 4,60$) und 269 ($4,12$) auf, ähnlich denen anderer 6-Methoxy-indol-Derivate (s. S.109). Im IR-Spektrum weist sich **194** durch eine schwache Bande bei 2230 cm^{-1} als Nitril aus. Ferner treten typische Indolbanden bei 1020, 1040, 1350, 1500, 1580, 1630 cm^{-1} auf. Im NMR-Spektrum in CDCl_3 (Abb. 38) findet man ein Signal bei 2,25 ppm für die Indol-2- CH_3 -Gruppe sowie ein Signal bei 3,77 ppm, das 5 Protonen entspricht und sich der $-\text{CH}_2-\text{CN}-$ und OCH_3 -Gruppe zuordnen läßt. Bei Messung in Pyridin- d_5 treten in diesem Bereich zwei getrennte Signale auf: OCH_3 bei 3,67 und CH_2-CN bei 3,98 ppm (Integralverhältnis 3 : 2). Das Signal des Protons H_7 liegt durch den Einfluß der o-ständigen Methoxyl- bzw. N-Phenylgruppe bei 6,53 ppm; es tritt durch m-Kopplung mit H_4 als Dublett mit $I_m = 2 \text{ Hz}$ auf. Das Proton H_5 liegt durch den Einfluß der o-ständigen Methoxylgruppe bei 6,83 ppm; dieses Signal bildet ein Doppeldublett, da o-Kopplung mit H_4 und

m-Kopplung mit H_7 stattfindet ($I_o = 8,5$; $I_m = 2$ Hz). Das Signal von H_4 wird durch das AA'BB'-System des p-Chloranilinrestes überlagert. Es tritt vermutlich als Dublett (o-Kopplung mit H_5) bei 7,47 ppm mit $I = 8,5$ Hz auf.

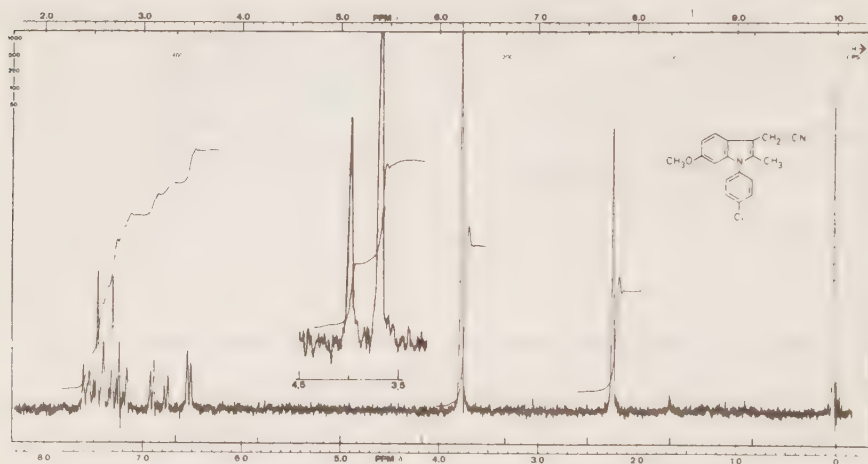
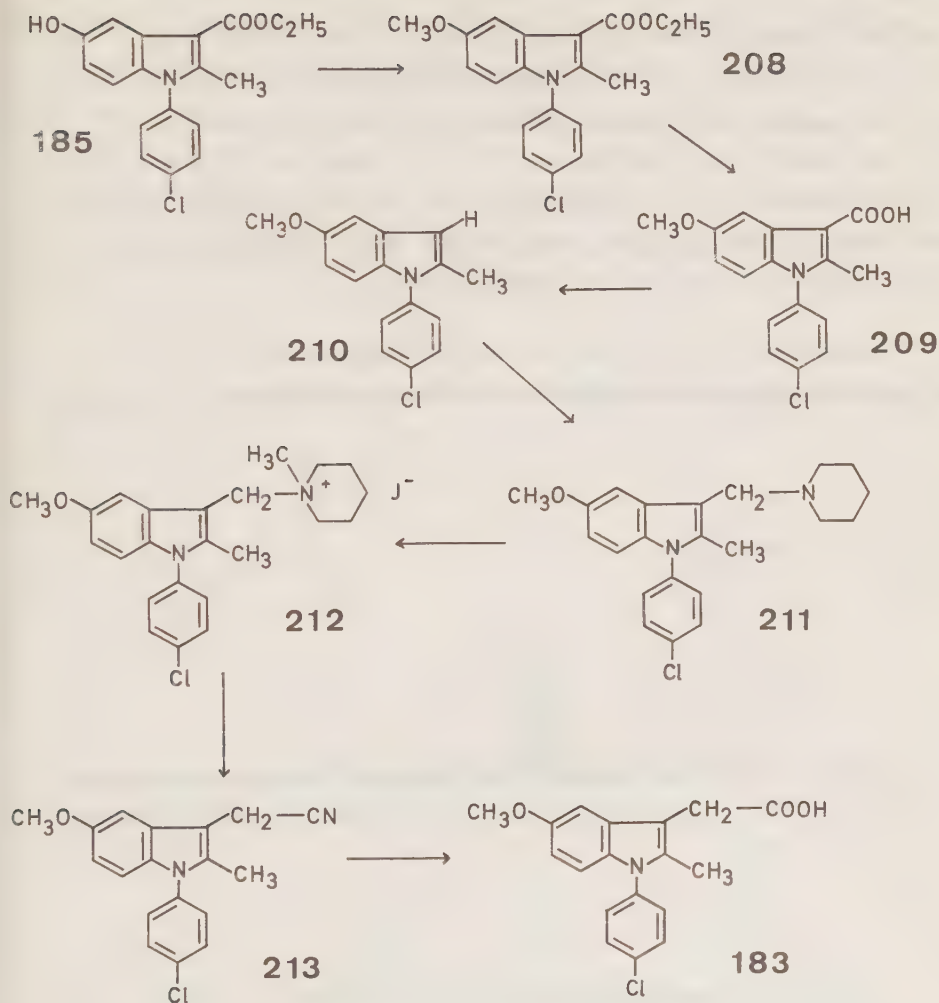


Abb. 38: NMR-Spektrum von 194 in $CDCl_3$

6. Synthese von 1-(p-Chlorphenyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-3-essigsäure

Wie aus der Struktur-Wirkungsbeziehung bei Indolessigsäure-Derivaten (s.S. 23) ersichtlich, sollte die Umsetzung des 5-Hydroxy-indol-Derivates 185 zu einer 5-Methoxy-indolessigsäure pharmakologisch interessanter sein als die Synthese der entsprechenden 6-Methoxy-indolessigsäure.



Die 5-Hydroxyverbindung **185** ließ sich wie das entsprechende 6-Hydroxy-Derivat **188** zum Indol-3-acetonitril **213** verarbeiten.

Wie sich herausstellte, läßt sich das Nitril **213** nicht durch mehrstündiges Kochen in wässriger 20 %iger Kalilauge verseifen. Erst bei Erhitzen in Glykol-Kaliumhydroxid-Lösung fand Hydrolyse zur gewünschten indomethacinanalogen Säure **183** statt.

Im Zusammenhang mit der diskutierten (s.S. 96/97) oxydativen Metabolisierung von Indol-Derivaten zu Anthranilsäure-Derivaten könnte auch die Säure **209** von Interesse sein.

Das UV-Spektrum (Abb. 39) der Säure **183** zeigt einen der 5-Methoxy-2-methyl-indol-3-essigsäure ähnlichen Kurvenverlauf.

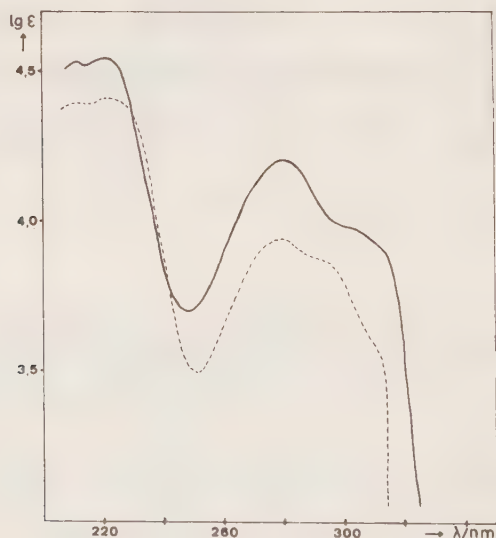


Abb. 39: UV-Spektrum von **183** — und **107** ---- in Dioxan

Das IR-Spektrum zeigt im Bereich von 2500 bis 3000 cm^{-1} für Carbonsäuren charakteristische OH-Banden sowie eine Carbonyl-Absorption bei 1710 cm^{-1} . Die Nitrilbande der Vorstufe **213** bei 2225 cm^{-1} ist verschwunden. Weiterhin treten Banden bei 1020, 1040, 1340, 1500, 1600, 1625 cm^{-1} auf, die ich bei anderen Indol-Derivaten ebenfalls beobachten konnte. Im NMR-Spektrum (Abb. 40) erscheinen folgende Signale: Indol-2- CH_3 bei 2,23 ppm; OCH_3 bei 3,87; CH_2COO bei 3,73 und COOH bei 11,17 ppm.

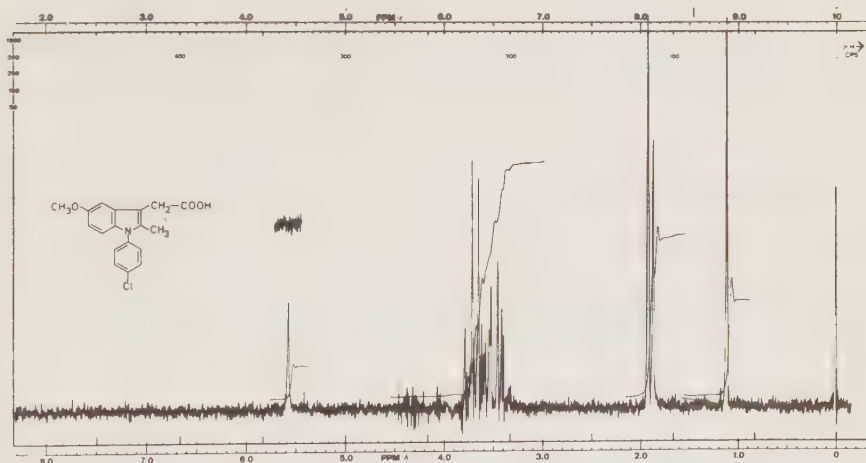


Abb. 40: NMR-Spektrum von **183** in CDCl_3

Zur Interpretation des Aromatenbereiches erscheint es notwendig, das Spektrum von **183** (Abb. 41b) mit dem Spektrum des 2-Methyl-5-methoxy-indols **87** zu vergleichen, wobei die drei aromatischen Protonen getrennte, gut erkennbare Signale geben, wie die Abb. 41a zeigt. Es handelt sich hierbei um ein ABC-Spektrum. H_7 erscheint

durch o-Kopplung mit H_6 als Dublett bei 7,12 ppm ($I = 8,5$ Hz). H_6 tritt als Doppeldublett bei 6,75 ppm ($I_o = 8,5$ und $I_m = 2$ Hz) auf, weil es zusätzlich mit H_4 in m-Kopplung steht. H_4 findet sich als Dublett bei 6,99 ppm mit $I_m = 2$ Hz.

Betrachtet man nun den Aromatenbereich der Indoleessigsäure

183 so entdeckt man H_6 als Doppeldublett mit $I_m = 8$ und $I_o = 2$ Hz bei 6,76 ppm. Auch an der Lage von H_4 scheint keine große Änderung eingetreten zu sein, da im Bereich von 7,0 ppm ein ähnliches Dublett zu finden ist, wie bei 87. Jedoch tritt für H_7 kein entsprechendes Signal bei 7,1 ppm auf. Es findet sich aber ein zunächst unerklärliches Signal bei 6,95 ppm. Diese Tatsachen lassen sich wohl nur so deuten, daß eine Änderung in der chemischen Verschiebung von H_7 durch die p-Chlorphenyl-Substitution des o-ständigen Stickstoffs eingetreten ist. H_7 ist zu höherem Feld verschoben, während die Chemische Verschiebung von H_4 und H_6 (beide in m-Stellung zum Stickstoff) nur unbedeutend verändert ist. Das durch o-Kopplung mit H_6 gebildete Dublett von H_7 ist nicht sofort zu erkennen, da das kleinere Signal des Dubletts vom Signal des Protons H_4 überlagert wird, aus demselben Grund ist auch die m-Kopplung von H_4 mit H_7 nicht zu erkennen.

Im Zusammenhang mit der Zuordnung der aromatischen Protonen des 6-Methoxy-indoles 189 (s.S.105f) erscheint ein Vergleich mit dem NMR-Spektrum des entsprechenden 5-Methoxyindol-Systems bei 208 interessant. 5-Methoxy-indol-3-carbonsäure-Derivate, wie 121 weisen das in Abb. 42a gezeigte Kopplungsmuster auf.

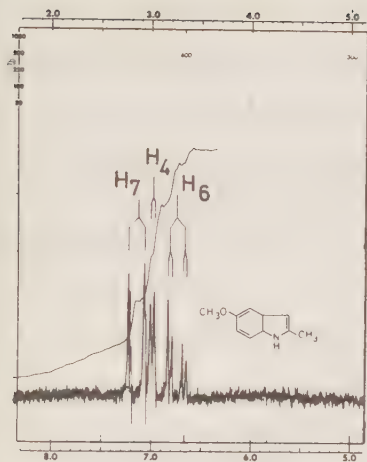


Abb. 41a: NMR-Spektrum
von 87 in
 CDCl_3

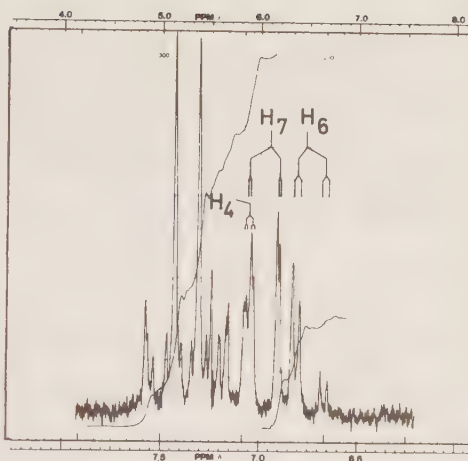


Abb. 41b: NMR-Spektrum von 183
in CDCl_3

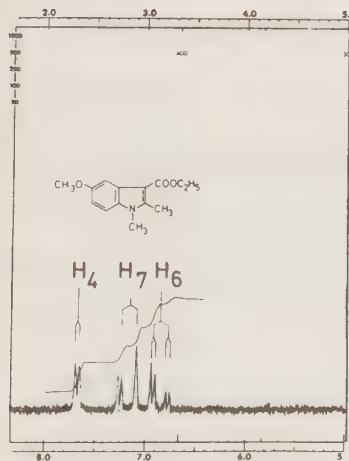


Abb. 42a: NMR-Spektrum
von 121 in
 CDCl_3

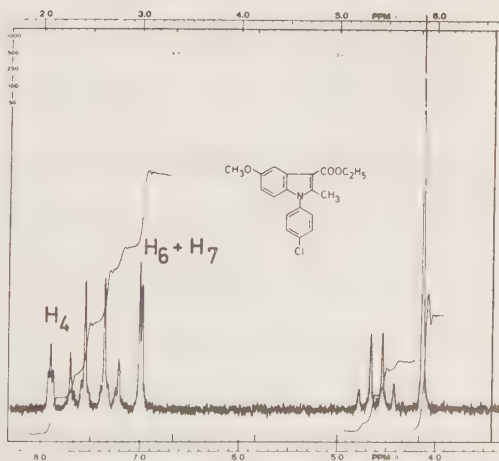


Abb. 42b: NMR-Spektrum von 208
in CF_3COOH

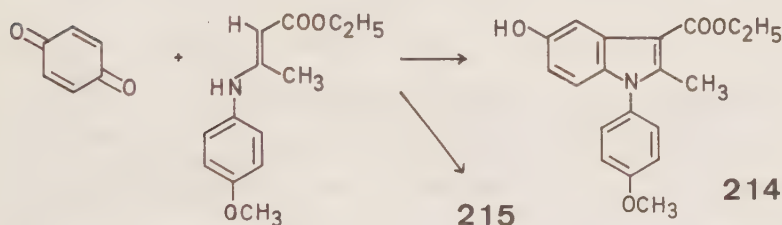
Die Zuordnung läßt sich zwanglos in der angegebenen Weise durchführen.

Wie die Abbildung des Aromatenbereiches des entsprechenden N-Aryl-Derivates **208** (Abb. 42b) zeigt, liegen die Verhältnisse bezüglich der chemischen Verschiebung und der Kopplung von H_4 ebenso wie bei **121** (Abb. 42a), nicht aber die von H_7 , dessen Signal mit dem von H_6 zu einem Dublett zusammenfällt. An der chemischen Verschiebung von H_6 zeigt sich keine Änderung, jedoch ist das Signal von H_7 offenbar wieder durch den Einfluß des p-Chlorphenylrestes um 0,17 ppm zu höherem Feld verschoben. Das System der drei aromatischen Protonen des Indolringes geht offenbar vom ABX- bzw. AMX-System der 5-Methoxy-indol-3-COOR-Derivate zum A_2X -System der N-(p-Chlorphenyl)-5-methoxy-indol-3-COOR-Derivate über.

7. Synthese von 1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-5-hydroxy-indol-3-carbonsäureäthylester und Strukturaufklärung eines Nebenproduktes

In der Absicht, den Halogenrest in der N-Aryl-indolessigsäure **183** durch andere Gruppen, z.B. eine Methoxylgruppe, zu ersetzen, versuchte ich zunächst analog zur Darstellung von **185** N-(p-Methoxyphenyl)- β -aminocrotonester mit Chinon umzusetzen. Ich erhielt auch das bereits von Grinev u.a.¹¹³⁾ beschriebene Indol-Derivat. Obwohl ich als Lösungsmittel Eisessig gewählt hatte (s.S. 99), erhielt ich die gewünschte 5-Hydroxyverbindung **214**, wie sich aus dem NMR-Spektrum entnehmen ließ. Die Ausbeute lag jedoch mit 8 % d. Th. unter der von Grinev mit 25 % angegebenen. Ich versuchte daher, durch Zusatz von Chinon zu der

Mutterlauge und einstündiges Erhitzen auf dem Wasserbad die Ausbeute zu erhöhen. Nach Aufarbeitung der Mutterlaugen und mehrmaligem Umkristallisieren erhielt ich schließlich eine weiße kristalline Verbindung, deren Schmelzpunkt mit 215° um 25° über dem von **214** lag. Da auch der Mischschmelzpunkt eine erhebliche Depression zeigte, war anzunehmen, daß es sich um zwei verschiedene Produkte handelt.



In der Tabelle 5 sind die den UV-Spektren von **214** und **215** entnehmbaren Werte denen des bekannten N-Aryl-indol-Derivates **186** gegenübergestellt. Bemerkenswert erscheint die im UV-Bereich bei **215** fehlende Absorptionsbande bei 240 nm sowie im IR-Spektrum von **215** (Abb. 44) eine Carbonylbande bei 1760 cm^{-1} und das Fehlen einer scharfen OH-Bande. (Vergleiche hierzu das IR-Spektrum von **214** (Abb. 43)).

Da bei der Nenitzescu-Reaktion Michaeladdukte als Zwischenprodukte entstehen (s. S. 111), ist es denkbar, daß bei der durchgeführten Reaktion die Verbindung der Formel **216** entstanden ist.

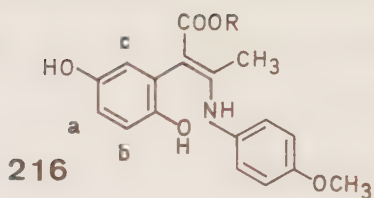


Tabelle 5	UV _{max} : nm (lg ε)			
186 (Dioxan)	214 (4,50)	242 (4,42).	288 (4,20)	
214 (Dioxan)	215 (4,54)	241 (4,43)	287 (4,20)	
215 (Dioxan)	214 (4,56)	- -	299 (4,07)	

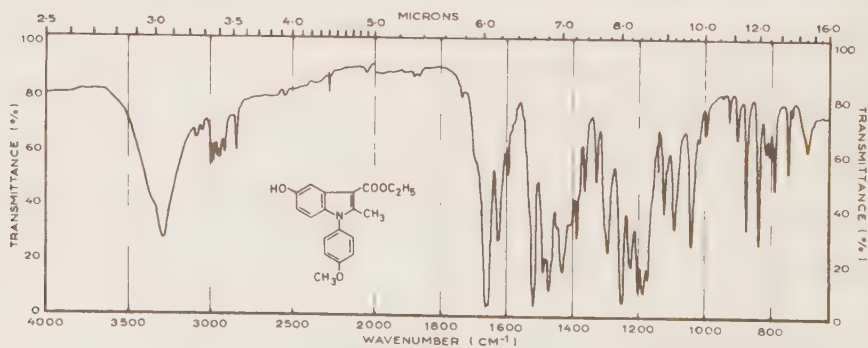


Abb. 43: IR-Spektrum von 214 in KBr

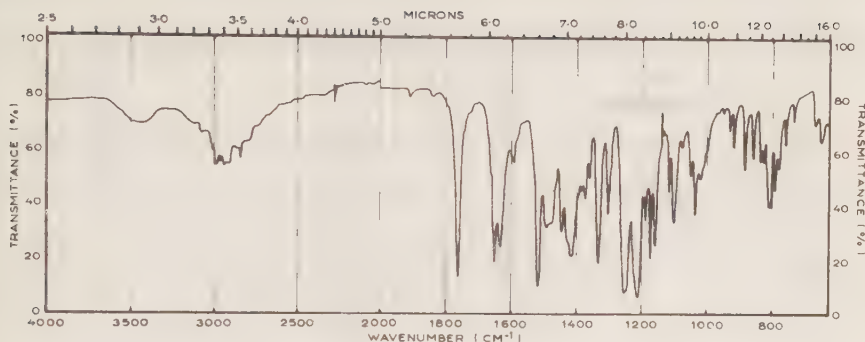


Abb. 44: IR-Spektrum von 215 (223) KBr

Der Vergleich der bei diesen Michaeladdukten aufgetretenen UV-
79) 143) 146) 147)

Maxima mit denen von 216 scheint diese Annahme

zu bestätigen. Ebenso spricht das Auftreten einer Carbonyl-
bande als Dublett bei 1650 und 1630 cm^{-1} , das ein Charakteri-
stikum für β -Aminocrotonester darstellen soll¹³⁷⁾, für die

Struktur 216. Das Auftreten einer Carbonylbande bei 1760 cm^{-1}
bleibt jedoch zunächst unerklärlich. Diese Bande ließe sich

einer $\text{CH}_3\text{-COO-Aryl}$ gruppierung zuordnen, gegebenenfalls einem

O-Acetyl-Derivat von 216. Nähere Auskunft über die Struktur

sollte das NMR-Spektrum (Abb. 45) geben. Es zeigt die erwarteten
Signale für einen Aethylester bei $1,54\text{ ppm}$ (O-C-CH_3) und $4,59\text{ ppm}$

($\text{O-CH}_2\text{-C}$) ebenso wie ein Singulett bei $7,32\text{ ppm}$ für die 4 aro-

matischen Protonen des p-Methoxyanilinrestes und ein Signal

für die Methoxygruppe bei $4,10\text{ ppm}$. Auffällig sind zwei verschie-
dene Signale für Methylgruppen. Diese Signale lassen sich der

chemischen Verschiebung nach einer $\text{CH}_3\text{-C=C-}$ und einer $\text{CH}_3\text{-COO-}$
Gruppe zuordnen.

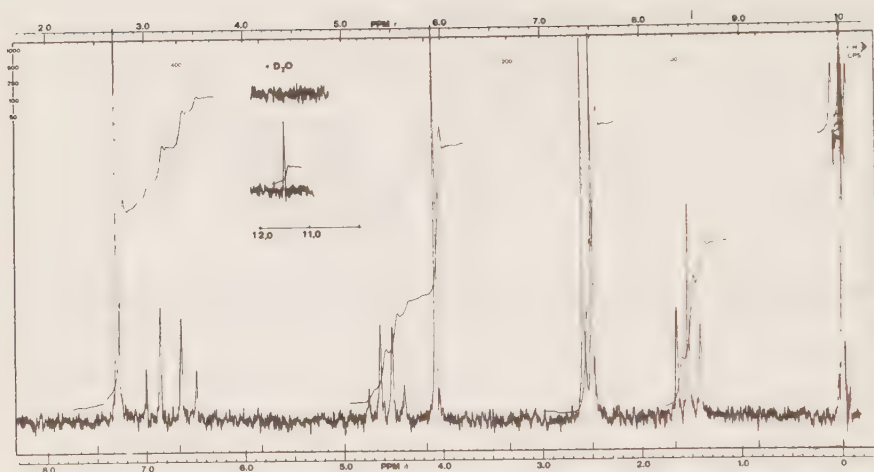
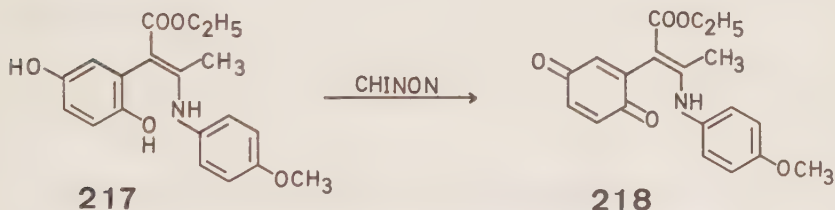


Abb. 45: NMR-Spektrum von 215 (223) in CF_3COOH , Bereich : 11-12 ppm in DMSO-d_6

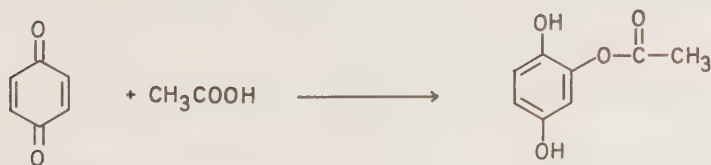
Weiteren Aufschluß über die Struktur von **216** geben schließlich die Signale der aromatischen Protonen des Hydrochinonmoleküls. Es treten lediglich Signale für insgesamt 2 Protonen auf statt wie erwartet für drei. Das Kopplungsmuster, ein reines AB-System, zeigt jeweils ein Proton bei 6,58 und 6,93 ppm mit $I = 9 \text{ Hz}$. Wie sich aus der Kopplungskonstante entnehmen läßt, handelt es sich um zwei zueinander o-ständige Protonen. Aus der unterschiedlichen chemischen Verschiebung ergeben sich zwei ungleiche Protonen. Bei der Struktur **216** wäre für die Protonen a und b kein derartiger Unterschied in der chemischen Verschiebung zu erwarten. Die vorliegenden Ergebnisse: Auftreten einer Carbonylbande bei 1760 cm^{-1} im IR-Spektrum sowie eines Signals für eine zusätzli-

che Methylgruppe im NMR-Spektrum und die chemische Verschiebung zweier o-ständiger aromatischer Protonen kann ich nur durch das Vorhandensein einer Acetoxygruppe in c-Stellung bei **216** deuten.

Die Einführung der Acetoxygruppe in die Verbindung **216** durch Einwirkung von Essigsäure erscheint ausgeschlossen. Möglich ist aber, wie bereits ausgeführt, eine Oxydation des Hydrochinon-Derivates **217** durch überschüssiges p-Benzochinon zum Chinon **218**.

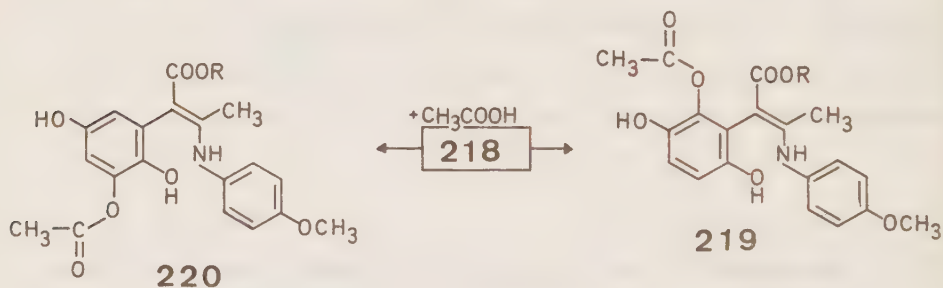


Das p-Benzochinon selbst läßt sich erfahrungsgemäß¹⁵³⁾ unter 1,4-Addition von Eisessig zu Acetoxyhydrochinon umsetzen:



153) H. HENECKA, in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, Bd. IV/2, S. 40. G. Thieme Verlag Stuttgart 1955.

Eine analoge Umsetzung kann man mit **218** formulieren, wobei **219** entstehen würde. Möglich erscheint allerdings auch die Bildung einer isomeren Verbindung **220**. Wie die Kopplungskonstante der beiden Protonen a und b zeigt, kann es sich jedoch nur um **219** handeln.



Nach dem bisher Gesagten erscheint die Struktur **219** wahrscheinlich, obwohl noch einige Fragen offenbleiben. So sollten Enamine dieses Typs in CF_3COOH in der Ketiminform vorliegen. Dies ist jedoch bei **215** auszuschließen, wie sich aus dem NMR-Spektrum (Abb. 45) ergibt. Fragwürdig erschien mir ferner die Tatsache, daß im NMR-Spektrum von **215** in DMSO ein durch D_2O austauschbares Signal für nur eine OH- bzw. NH-Gruppe auftaucht. Ich versuchte daher, die OH-Gruppen durch Acetylierung nachzuweisen. Das bei der Umsetzung mit Acetanhydrid erhaltene Produkt **221** zeigt aber im NMR-Spektrum nur eine zusätzliche Acetylgruppe (Abb. 46).

Somit war die Bildung von **222** auszuschließen.

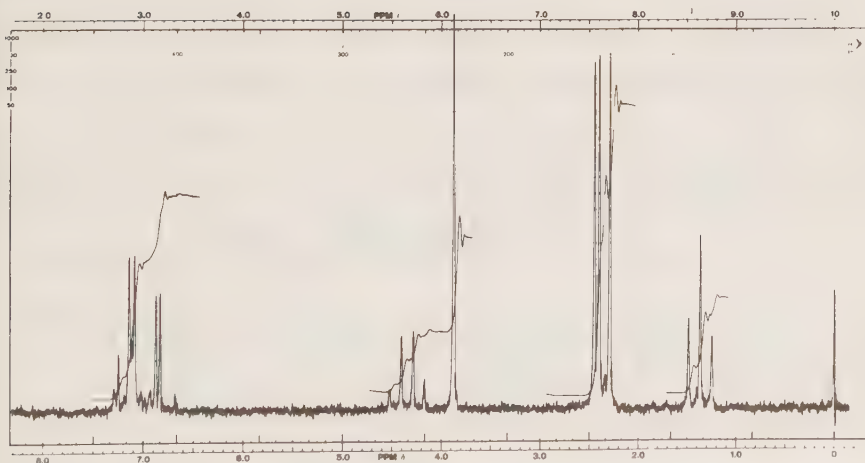
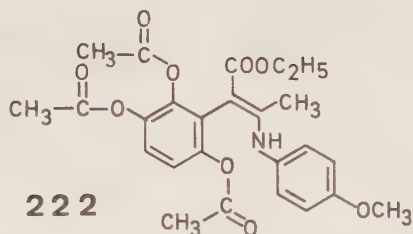


Abb. 46: NMR-Spektrum von **221** (**224**) in CDCl_3

Im IR-Spektrum der erhaltenen Diacetylverbindung **221** treten zwei Carbonylbanden bei 1705 und 1770 cm^{-1} auf. Im UV-Bereich sind Maxima bei 231 und 283 nm ($\lg \epsilon = 4,59$ und $4,29$) zu finden. Näheren Einblick in die Struktur von **221** und **215** soll-

ten die Massenspektren geben. Aus dem Massenspektrum von 215 (Abb. 47) müßte sich ein Molekulargewicht von 401 ergeben. Es tritt jedoch ein Molekülion mit der Masse 383 auf. Hieraus ergibt sich eine Massendifferenz von 18, die einem Molekül Wasser entsprechen könnte.

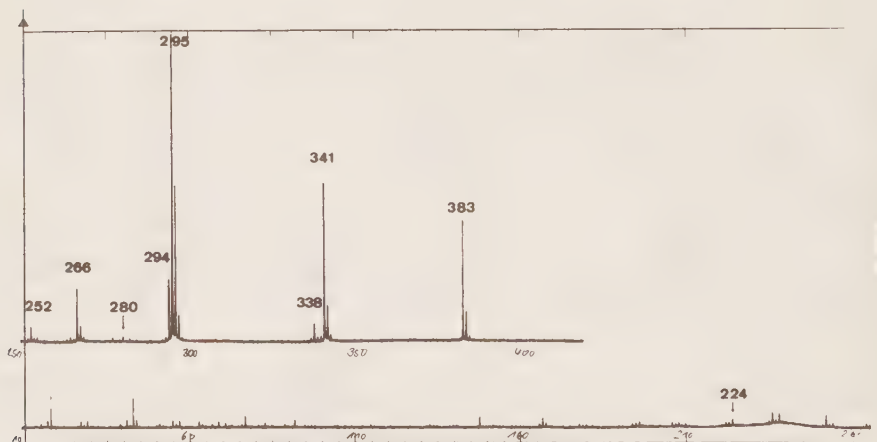
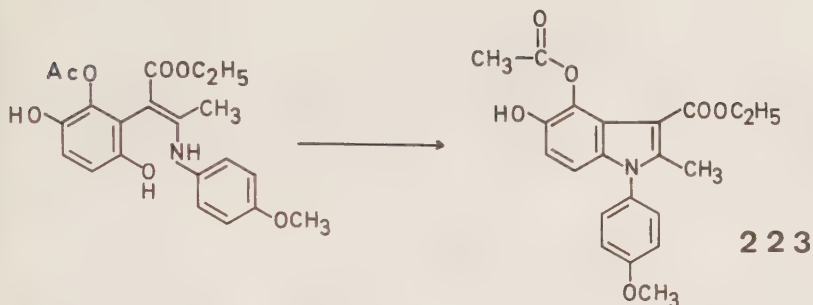


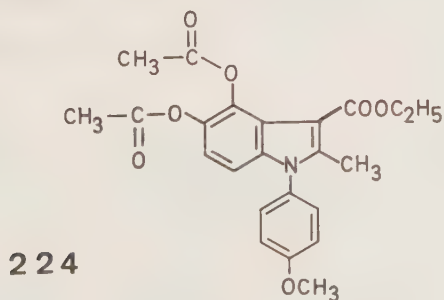
Abb. 47: Massenspektrum von 223

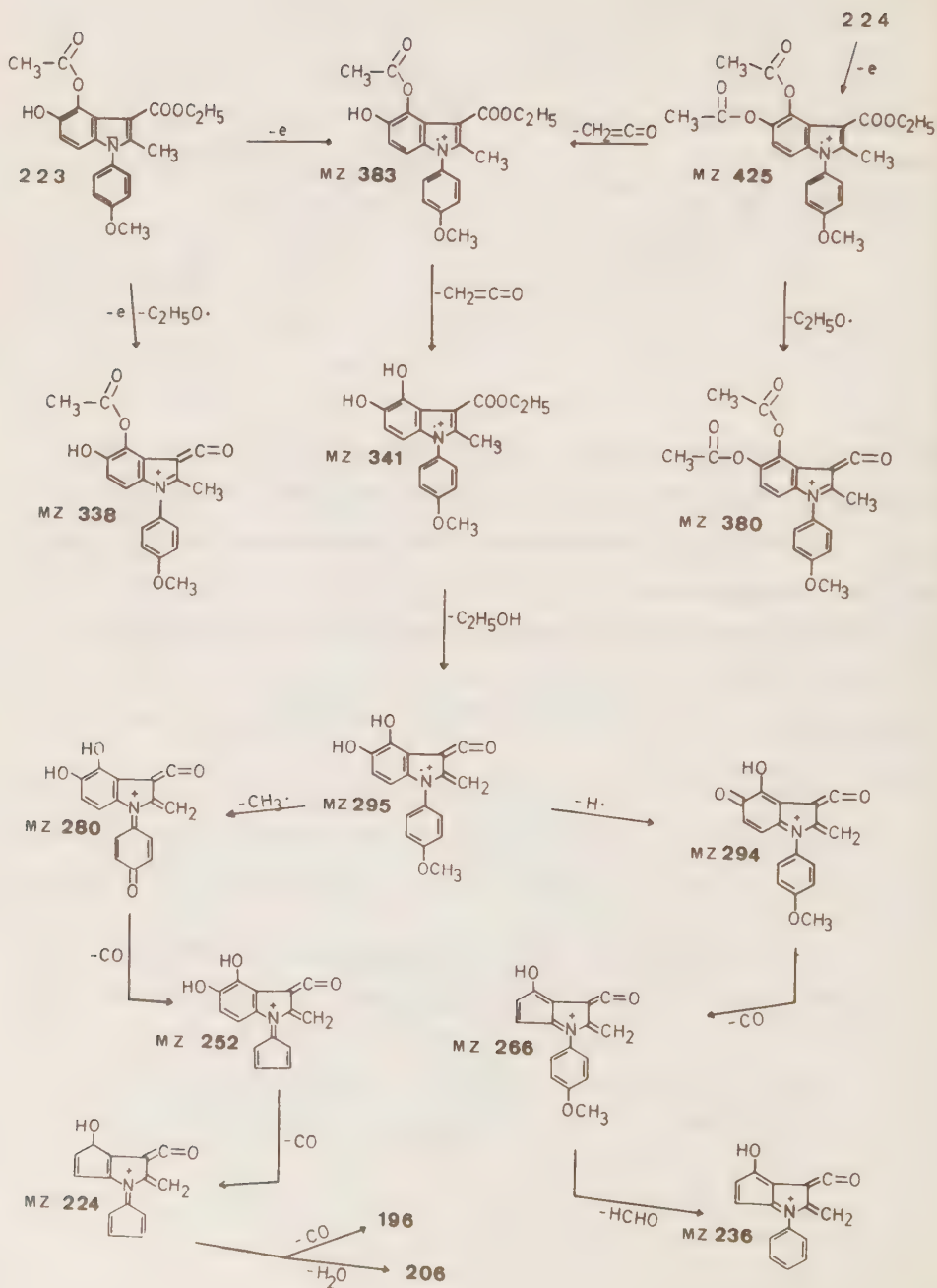
Nun ist eine Cyclisierung des Chinon-Essigsäureadduktes 219 zum Indol-Derivat 223 mit der Masse 383 unter Abspaltung von Wasser denkbar (bezüglich des Mechanismus vgl. S. 113).

Unter Zugrundelegung dieser Struktur 223 stimmen die gefundenen Analysenwerte mit den berechneten gut überein. Auch das NMR-Spektrum läßt sich jetzt eindeutig interpretieren. Die Bildung der im Massenspektrum registrierten Bruchstücke habe ich im Schema, S. 140 , formuliert.



Bei dem Acetylierungsprodukt von **223** müßte es sich um das 4,5-Diacetoxy-Derivat **224** handeln. Diese Annahme läßt sich sowohl durch die Elementaranalysen als auch das NMR-Spektrum und schließlich das Massenspektrum (Abb. 48) bestätigen. Letzteres zeigt, wie erwartet, ein Molekülion mit der Masse 425. Nach Abspaltung von Keten aus einer Acetoxygruppe des Molekülions bilden sich offensichtlich die gleichen Bruchstücke, die auch bei **223** auftreten (s. Schema S. 140).





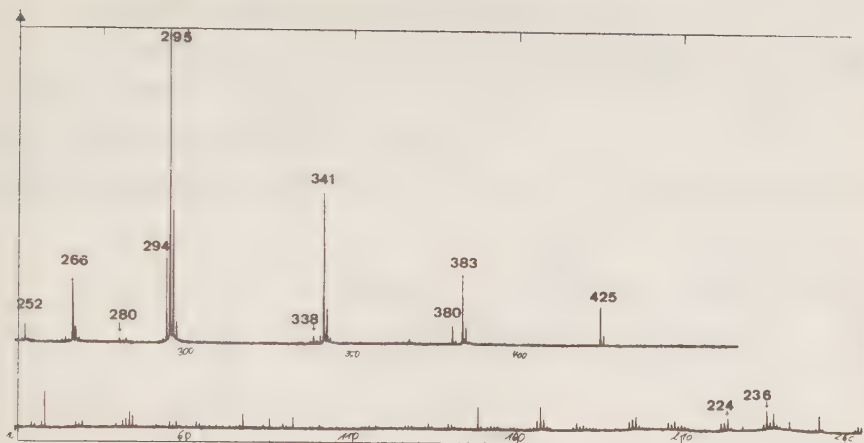


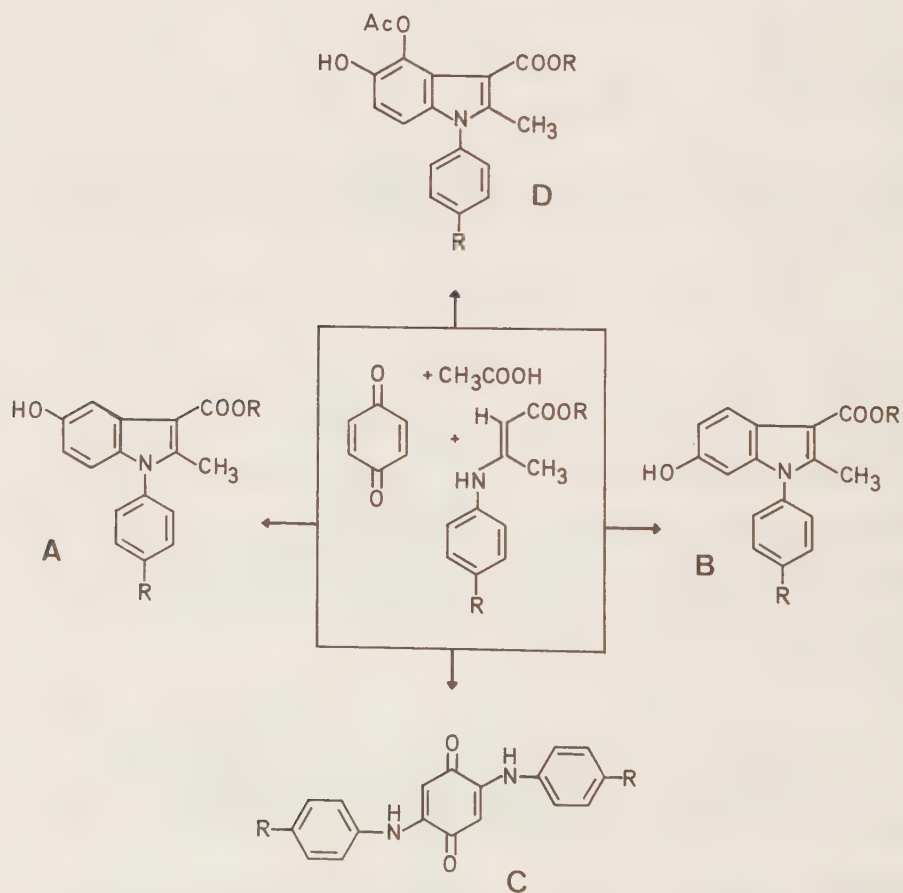
Abb. 48: Massenspektrum von 224

Unerwartet erschien die zu beobachtende verschobene Carbonylbande des Indol-3-carbonsäureesters **224** bei 1705 cm^{-1} (vgl. 154) 155) S. 57). Verschiedene Autoren gaben allerdings bei IR-Spektren von 4,5-Diacetoxy-indol-3-carbonsäureestern, die auf andere Weise dargestellt wurden, ebenfalls Carbonylbanden bei 1709 cm^{-1} für den Indol-3-carbonsäureester und 1770 cm^{-1} für die Acetoxygruppe an.

Wie in diesem Kapitel ausgeführt, konnte ich bei der Umsetzung von N-Phenyl- β -aminocrotonestern mit p-Benzochinon je nach

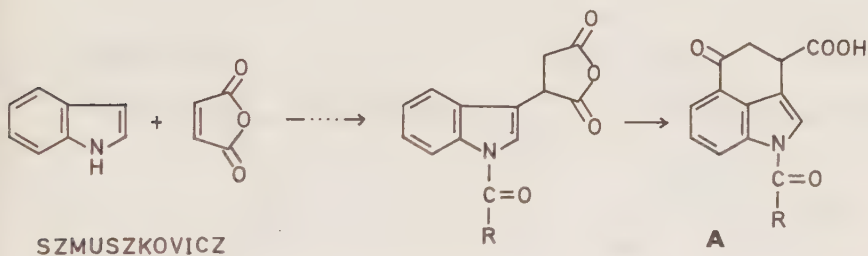
154) H.J. THEUBER, G. THALER Chem.Ber., 91, 2253-2270(1958).
 155) G.R. ALLEN, M.J. WEISS J.med.Chem.10, 4 (1967).

Reaktionsbedingungen die Produkte A, B, C und D isolieren. Das Entstehen von Verbindungen des Typs B, C und D bei der Nenitzescu-Reaktion ist meines Wissens bisher noch nicht beobachtet worden.



VII. VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG VON 1,3,4,5-TETRAHYDRO-5-
OXOBENZ(c,d)-INDOL-3-CARBONSÄUREN

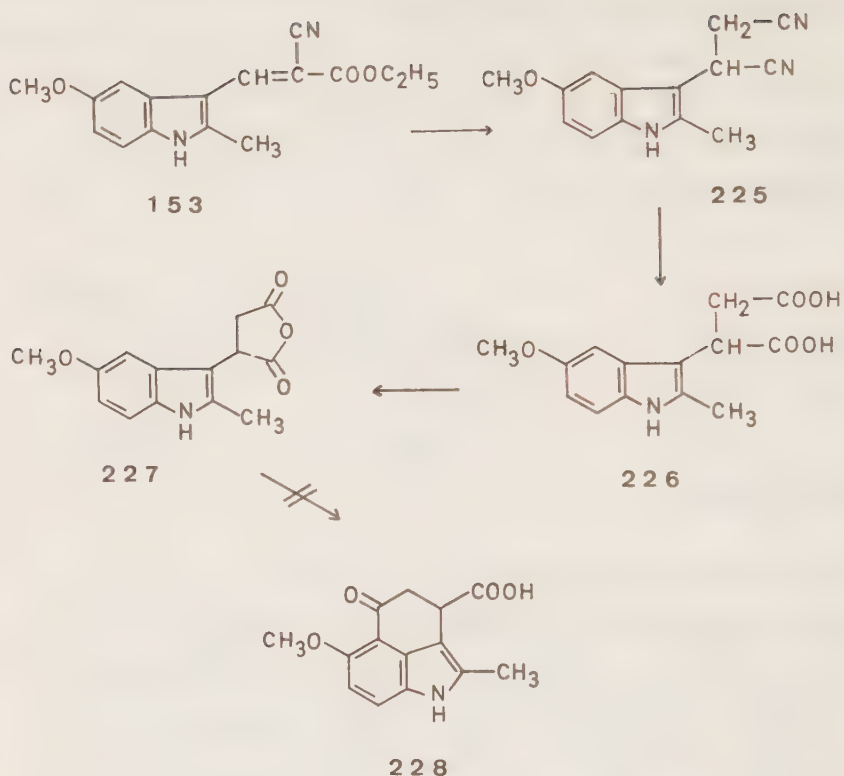
J. SZMUSZKOVICZ hatte 1963, wie in einem Patent ¹⁵⁶⁾ beschrieben, Benzindol-3-carbonsäure-Derivate vom Typ **A** auf folgendem Wege hergestellt:



Nach den im Patent gemachten Angaben stellen diese Verbindungen wirksame Tranquilizer dar. Da es sich hierbei strukturell um Indoleessigsäure-Derivate handelt, liegt es nahe, von entsprechend substituierten Verbindungen eine antiphlogistische Wirkung zu erwarten. In der Absicht, derartige Substanzen zu synthetisieren, setzte ich ein von mir dargestelltes (s.S.77) Produkt **153** nach der Methode von Perron und Minor ¹⁵⁷⁾ mit KCN um und erhielt unter gleichzeitiger Addition von KCN und Verseifung des Esters sowie Decarboxylierung das Nitril **225**, das sich zur nicht weiter untersuchten Dicarbonsäure **226** verseifen ließ. **226** wurde durch Behandlung mit Acetanhydrid in das Anhydrid **227** überführt. Die Struktur von **227** wird durch die Carbonylbanden im IR-Spektrum (Abb. 49) sowie das NMR-Spektrum bestätigt.

156) Belg.Pat. 621047, C.A. 59, 11433 (1963).

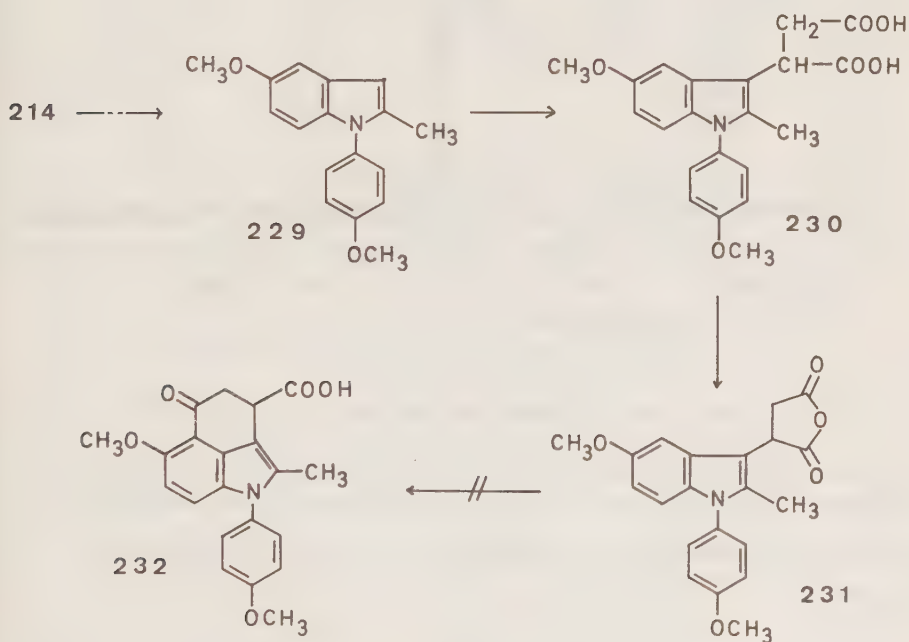
157) Y.G. PERRON, W.F. MINOR J. org.Chemistry 24, 1165 (1959).



Der Ringschluß zu **228** mit AlCl_3 gelang jedoch nicht.

Da, wie mir inzwischen bekannt geworden war, die Synthese von 1-Acyl-2-methyl-6-methoxy-benzindol-3-carbonsäuren unter diesem Aspekt bereits durchgeführt worden waren, versuchte ich nun die Darstellung der entsprechenden 1-Aryl-Derivate. Zu diesem Zweck wurde die bereits dargestellte Verbindung **214** durch Methylierung, Verseifung und Decarboxylierung zu dem bereits bekannten Indol **229** verarbeitet. **229** konnte schließlich durch

Umsetzung mit Maleinsäure-anhydrid und nachfolgende Alkalibehandlung in das Bernsteinsäure-Derivat **230** überführt werden. Jedoch waren zur Maleinsäureanhydridaddition wesentlich höhere Temperaturen notwendig als in den Patenten ^{156) P.62)} bei N-Acyl-Derivaten angegeben.



Das Anhydrid **231** ließ sich durch Behandlung von **230** mit Acetanhydrid ohne Schwierigkeiten darstellen, jedoch gelang der Ringschluß zu **232** weder mit AlCl_3 noch mit BF_3 .

Die Struktur von **230** und **231** läßt sich im IR-Spektrum (Abb. 49) nachprüfen.

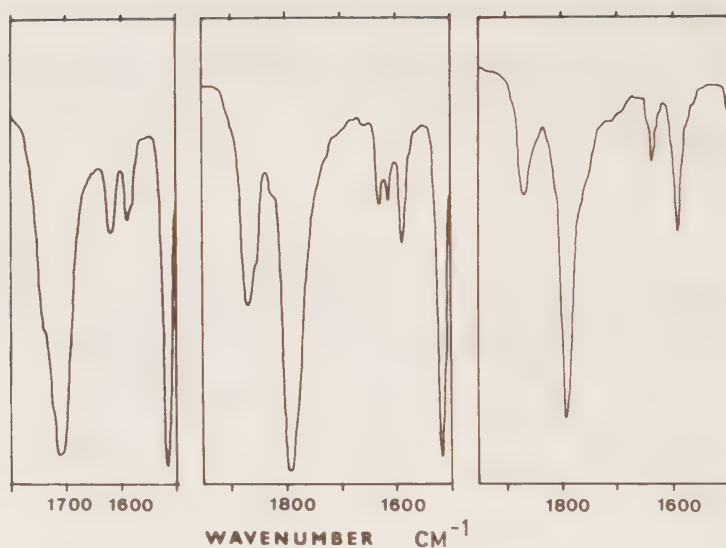


Abb. 49: IR-Spektren von 230, 231, 227 (KBr)

Interessant bezüglich der Zuordnung der aliphatischen Protonen erscheint der Vergleich der NMR-Spektren von 230 und 231 (Abb. 50 u. 51).

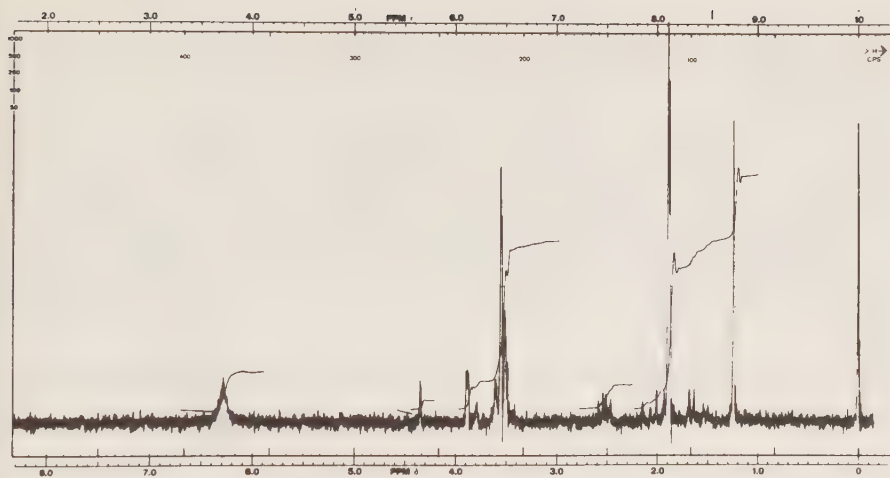


Abb. 50: NMR-Spektrum von 230 in Pyridin- d_5
(Regionalbereich 1000 Hz)

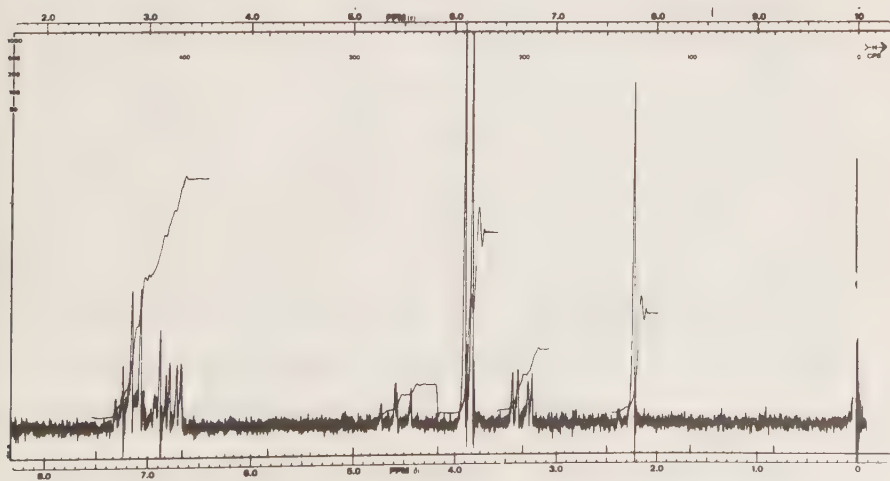
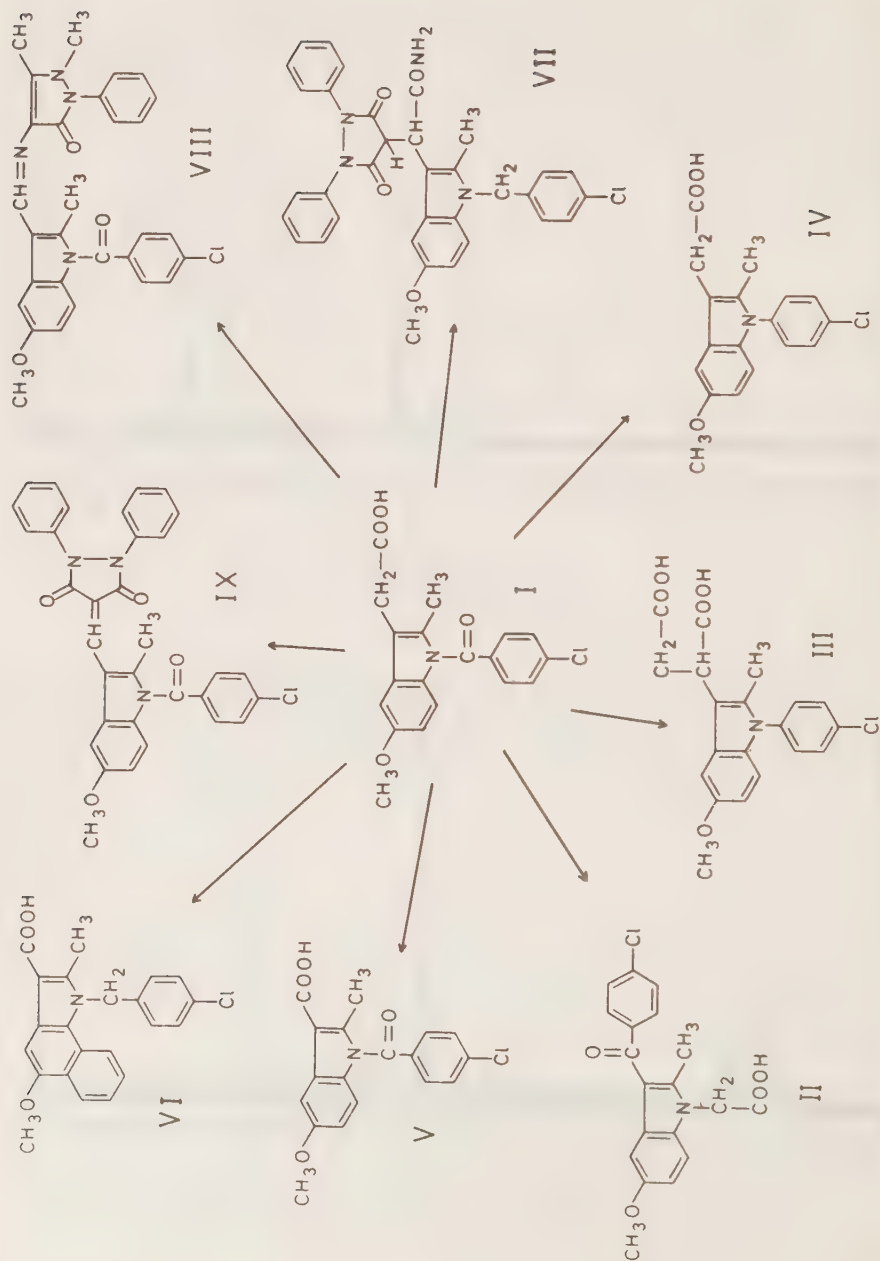


Abb. 51: NMR-Spektrum von 231 in $CDCl_3$



VIII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden neue Verfahren zur Darstellung von 2-Methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure sowie 1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure (Amuno, Indomethacin) (I) beschrieben. Es gelang, das Indomethacin selbst durch Halolyse des aus N_1 -p(Chlorbenzoyl)-4-methoxy-phenylhydrazin und Lävulinsäuremethylester hergestellten Indomethacinmethylesters herzustellen.

Das Indomethacinmolekül wurde chemisch abgewandelt und eine Reihe von Indol-Derivaten mit möglicher antiphlogistischer Wirkung synthetisiert (siehe nebenstehendes Schema). So wurde eine indomethacinstrukturisomere Verbindung, die Indol-1-essigsäure II, dargestellt und die Herstellung der Indol-3-bernsteinsäure III und der N-Aryl-indol-3-essigsäure IV beschrieben. Die Struktur der in diesem Zusammenhang bei Nenitzescu-Reaktionen erhaltenen anormalen Reaktionsprodukte konnte spektroskopisch aufgeklärt werden. Es konnten je nach Reaktionsbedingungen ein 5-Hydroxy-, ein 6-Hydroxy-, ein 5-Hydroxy-4-acetoxy-indol-Derivat und ein 2,5-Dianilinochinon-Derivat erhalten werden (s. Schema, S. 143). Mögliche Reaktionsmechanismen werden diskutiert. Das 1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol-3-acetonitril konnte analog zum entsprechenden 5-Methoxy-Derivat synthetisiert werden. Das spektroskopische Verhalten der dargestellten 5- bzw. 6-Hydroxy- und Methoxy-Derivate wurde untersucht.

Ferner ließen sich verschiedene Indol-3-carbonsäuren, wie V und VI, darstellen. Durch Umsetzung verschiedener Indol-3-alde-

hyde bzw. Gramin-Derivate mit Heterocyclen wurden Verbindungen (z.B. VII, VIII und IX) synthetisiert, die eine Kombination der Struktur des Indomethacins und anderer Antiphlogistika darstellen.

Die Struktur einiger Nebenprodukte, die bei der Herstellung von Indomethacin bzw. seiner Derivate erhalten wurden, z.B. ein Dibenzyl-Derivat, ein Hydroxy-oxindol, ein Diindolylmethan-Derivat und ein C_{14} -Dibenzyl-benzindol-Derivat konnte aufgeklärt werden.

P r a k t i s c h e r

T e i l

Inhaltsverzeichnis

Seite

Allgemeine Angaben	158
2-Nitro-5-methoxy-toluol	159
2,2'-Dinitro-5,5'-dimethoxy-dibenzyl	160
1-Hydroxy-5-methoxy-oxindol	161
2-(N-Acetylamino)-5-methoxy-toluol	161
2-Methyl-5-hydroxy-indol-3-carbonsäureaethylester	163
2-Methyl-5-hydroxy-indol-3-carbonsäuremethylester	163
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäureaethylester	163
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäuremethylester	164
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäurebenzylester	164
2-Methyl-5-methoxymethylenoxy-indol-3-carbonsäureaethylester	165
1,2-Dimethyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäureaethylester	166
1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure- methylester	167
1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure	167
1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure- aethylester	168
1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure- methylester	168
1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure- benzylester	169
1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure	169
1-Benzoyl-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure	170
2-Methyl-5-hydroxy-indol	171
2-Methyl-5-methoxy-indol	172

1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol	172
1-Benzoyl-2-methyl-5-methoxy-indol	173
2,2'-Dimethyl-5,5'-dimethoxy-3,3'-diindolyl-methan	173
2-Methyl-5-methoxy-3-dimethylaminomethyl-indol	175
2-Methyl-5-methoxy-3-piperidinomethyl-indol	176
2-Methyl-5-methoxy-3-piperidinomethyl-indol Methojodid . . .	176
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-acetonitril	177
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-acetamid	178
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-thioacetamid	179
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure	179
2,3-Dimethyl-5-methoxy-indol	180
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäuremethylester	181
N ₁ -(p-Chlorbenzoyl)-4-methoxy-phenylhydrazin	182
N ₁ -(p-Chlorbenzoyl)-phenylhydrazin	182
N ₁ -(p-Chlorbenzoyl)-phenylhydrazin Hydrochlorid	183
N ₁ , N ₂ -Di(p-chlorbenzoyl)-phenylhydrazin	183
1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure- methylester	184
1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure . .	185
2-Methyl-5-hydroxy-1H-benz(g)indol-3-carbonsäureaethylester .	186
2-Methyl-5-methoxy-1H-benz(g)indol-3-carbonsäureaethylester .	187
1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-1H-benz(g)indol-3- carbonsäureaethylester	187
1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-1H-benz(g)indol-3- carbonsäurebenzylester	188
1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-1H-benz(g)indol-3- carbonsäure	188
2-Methyl-5-(p-chlorbenzyloxy)-1H-benz(g)indol-3-carbon- säureaethylester	189
5-Oxo-2-methyl-4,4-di-(p-chlorbenzyl)-4,5-dihydro-1H-benz (g)-indol-3-carbonsäureaethylester	189

1,3-Di(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol	191
3-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol	191
3-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-1-essigsäure- aethylester	192
3-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-1-essigsäure . .	192
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd	193
1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd	194
1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd	194
β -(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)- α -acetyl-acrylsäureaethylester	195
α -Cyano- β -(2-methyl-5-methoxy-indol-3)-acrylsäureaethylester	195
2-Methyl-5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-indol	196
5-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-rhodanin	196
4-Methyl-4-skatyl-1,3-dimethylbarbitursäure	197
4-(2-Methyl-5-methoxy-skatyl)-1,2-diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin	198
5-(2-Methyl-5-methoxy-skatyl)-1,3-dimethylbarbitursäure . . .	198
5-Skatyl-1,3-dimethylbarbitursäure	198
4-Methyl-4-(2-methyl-5-methoxy-skatyl)-1,2-diphenyl-3,5- dioxo-pyrazolidin	199
5-(Indol-3)-methyliden-1,3-dimethylbarbitursäure	201
5-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1,3-diphenyl- thiobarbitursäure	202
4-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1-phenyl-3-methyl- pyrazolon-5	202
4-[1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3]-methyliden- 1-phenyl-3-methyl-pyrazolon-5	202
5-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1,3-dimethylbarbi- tursäure	203
5-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1,3-diphenylbar- bitursäure	203
4-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1,2-diphenyl- 3,5-dioxypyrazolidin	204
4-[1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3]-methy- liden-1,2-diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin	204

4- [1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3]-methyli- den-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin	204
5- [1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3]- -methyilden-1,3-dimethylbarbitursäure	205
4,4'-Methyilden-bis(3-methyl-1-phenyl-pyrazolon-5)	206
4-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-cyanmethyl-1,2-diphenyl- 3,5-dioxo-pyrazolidin	207
4- [1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3]-cyan- methyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin	208
α [1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3] - α (1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin-4)-acetamid	208
(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)methyilden-4-amino-2,3-di- methyl-1-phenyl-pyrazolon-5	209
[1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3]-methy- liden-4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-5	209
(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyilden-5-amino-3-methyl- thiazol-2-essigsäureaethylester	210
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-hydroxy-indol-3-carbon- säureaethylester	212
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-hydroxy-indol-3-carbonsäure- aethylester	213
1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-5-hydroxy-indol-3-carbon- säureaethylester	214
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbon- säureaethylester	214
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol-3-carbon- säureaethylester	214
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure	215
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol-3-carbonsäure	215
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol	216
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol	216
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-3-piperidinomethyl-indol	217
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-3-piperidinomethyl-indol	217
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5(bzw.6)-methoxy-3-piperi- dinomethyl-indol Methojodid	217

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-acetonitril . . .	218
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol-3-acetonitril . . .	218
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure . . .	219
1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-4-acetoxy-5-hydroxy- indol-3-carbonsäureaethylester	219
1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-4,5-diacetoxy-indol-3-car- bonsäureaethylester	220
(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-bernsteinsäuredinitril	221
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-bernsteinsäure	221
1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-bernsteinsäure	222
2-Methyl-5-methoxy-indol-3-bernsteinsäureanhydrid	223
1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-bern- steinsäureanhydrid	223

Allgemeine Angaben

Die Schmelzpunkte (Angabe in °C) wurden mit Geräten nach Linström und Dr. Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die UV-Spektren wurden mit einem Zeiss Photometer M 4 Q II aufgenommen.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte in einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237.

Bei der Aufnahme der NMR-Spektren ⁺⁾ wurde Tetramethylsilan als innerer Standard verwendet. Die chemische Verschiebung wurde nach der δ -Skala angegeben. Als Aufnahmegerät diente ein Varian A 60 A.

⁺⁺⁾
Die Massenspektren wurden mit einem Varian M 66 Gerät ermittelt. Die Substanzen wurden in einer TO_4 Ionenquelle verdampft, die Ionisationsspannung betrug 70 eV.

+) Herrn Dr. K. Rehse (Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin) danke ich für die Diskussion der NMR-Spektren.

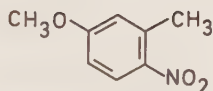
++) Herrn Prof. Dr. Manecke und Herrn Dr. Förster (Institut für organische Chemie der Freien Universität Berlin) danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

2-Nitro-5-methoxy-toluol ¹⁶¹⁾

farblose Kristalle

Schmp. 55° (Ligroin)

C₈H₉NO₃ (167,2)

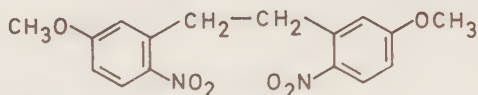


85

Die Darstellung erfolgte nach der Methode von Koelsch ¹⁵⁸⁾, die von mir modifiziert wurde.

200 g m-Kresol wurden in Natronlauge (100 g Natriumhydroxid und 400 ml Wasser) gelöst und mit einer Lösung von 150 g NaNO₂ in 1,5 l Wasser versetzt. Das Gemisch wurde unter Rühren und Kühlen mit einer Mischung von 450 g H₂SO₄ und 1,2 l Wasser versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde der abgeschiedene Kristallbrei abgenutscht und gewaschen. Nach Trocknen auf dem Tonteller wurde das 2-Nitroso-5-hydroxy-toluol für 20 Min. mit 425 ml HNO₃ (d = 1,40) bei 40° behandelt. Der Kristallbrei wurde nach Erkalten abgenutscht und aus Wasser umkristallisiert. 15,3 g des so erhaltenen 2-Nitro-5-hydroxy-toluols wurden in Methanol gelöst und zu einer methanolischen Kaliummethyllatlösung (aus 8,5 g Kalium) gegeben. Unter Rühren wurden 25,2 g Dimethylsulfat hinzugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und abgenutscht. Das trockene Reaktionsprodukt wurde aus Ligroin umkristallisiert. Ausbeute 65 %.

2,2'-Dinitro-5,5'-dimethoxy-dibenzyl

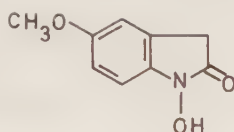


88

fast farblose Kristalle	ber.: 57,84 C	gef.: 57,90
Schmp. 202° (Eisessig)	4,85 H	5,06
C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₆ (332,3)	8,43 N	8,65

Unter Eiskühlung wurde eine aetherische Lösung von 2,25 g **85** zu einer Suspension von 2,25 g tertiären Kaliumbutylat in Äther getropft. Nach längerem Rühren bei Zimmertemperatur wurde der Ansatz schließlich in Wasser gegossen und nach einigem Stehen abgenußt. Der Rückstand wurde dann mit Wasser und Äther gewaschen. Das erhaltene braun-gelbe Pulver ließ sich aus Dimethylformamid umkristallisieren. Das gleiche Produkt wurde erhalten, wenn der Ansatz vor der Aufarbeitung noch längere Zeit mit Essigester, Malonester oder Acetylchlorid behandelt wurde. Ausbeute 30 %.

1-Hydroxy-5-methoxy-oxindol



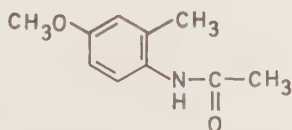
89

farblose Kristallfäden	ber.: 60,32 C	gef.: 60,54
Schmp. 180° (Zers.) aus Benzol	5,06 H	5,02
C ₉ H ₉ NO ₃ (179,2)	7,82 N	7,90

85 wurde analog zu einem Verfahren¹⁵⁹⁾ der Kondensation mit Oxalester in Toluol unterworfen und das erhaltene Reaktionspro-
 dukt ohne weitere Untersuchung nach¹⁶⁰⁾ reduziert. Der Ansatz wurde schließlich mit verdünnter HCl angesäuert und gründlich mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der nach dem Verdampfen des Extraktionsmittels verbleibende Rückstand wurde aus CHCl₃ umkristallisiert.

2-(N-acetylamino)-5-methoxy-toluol

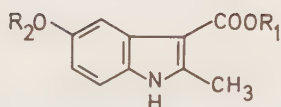
farblose Kristalle
 Schmp. 134° (Alkohol)
 C₁₀H₁₃NO₂ (179,1)



90

- 159) H. BURTON, J.L.STOVES J. chem.Soc., 1937, 402.
 160) A. STOLL, F. TROXLER, J. PEYER, A. HOFMANN
 Helv.chim.Acta, 38, 1464 (1955).

85 wurde in Alkohol gelöst und nach Zusatz von Palladium auf Kohle (10 %) bis zum Verbrauch der berechneten Menge Wasserstoff in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels wurde das als Öl anfallende Amin mit Acetanhydrid versetzt und die nach einiger Zeit gebildeten Kristalle aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 80 %.



	R_1	R_2
92	C_2H_5	H
92 A	CH_3	H
93	C_2H_5	CH_3
93 A	CH_3	CH_3
129	$CH_2-C_6H_5$	CH_3
134	C_2H_5	CH_3OCH_2

2-Methyl-5-hydroxy-indol-3-carbonsäureaethylester⁷⁵⁾ 92

farblose Kristalle

Schmp. 210° (Aceton)

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219,2)

2-Methyl-5-hydroxy-indol-3-carbonsäuremethylester 92 A

farblose Kristalle

ber.: 64,44 C gef.: 64,46

Schmp. 233° (Aceton)

5,42 H 5,47

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205,2)

6,83 N 6,82

Zu einer Lösung von 55 g p-Benzochinon in 1000 ml Eisessig wurde unter Rühren eine Lösung von 57,5 bzw. 65 g β -Aminocrotonsäure-
methylester¹⁶²⁾ bzw. -aethylester¹⁶³⁾ in 200 ml Eisessig getropft.
Es wurde 48 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, der Niederschlag schließlich abfiltriert und mit Eisessig gewaschen. Die Ausbeute beträgt nach dem Trocknen bei 130° 57 bzw. 40 %.

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäureaethylester⁷⁵⁾ 93

farblose Kristalle

Schmp. 162° (Alkohol)

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233,3)

162) M. CONRAD, W. EPSTEIN Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 3054 (1887).

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäuremethylester

93 A

farblose Kristalle	ber.: 65,74 C	gef.: 65,75
Schmp. 187° (Aceton)	5,98 H	6,22
C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ (219,2)	6,39 N	6,58

20,5 g 92A wurden in 150 ml 2n Natronlauge gelöst, mit 150 ml Wasser verdünnt und unter Rühren und Kühlen mit 25 g Dimethylsulfat versetzt. Es wurde 5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, dann mit 60 ml 2n Natronlauge versetzt und noch eine Stunde gerührt. Anschließend wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 90 %.

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäurebenzylester

129

farblose Kristalle	ber.: 72,53 C	gef.: 73,03
Schmp. 148° (Methanol)	5,80 H	6,39
C ₁₈ H ₁₇ NO ₃ (295,3)	4,74 N	4,97

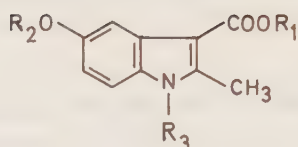
22 g 92 wurden in 250 ml Benzylalkohol, der 1,3 g Natriumbenzylat enthält, gelöst und 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Nachdem der so erhaltene ölige Rückstand durchkristallisiert war, wurde mit Wasser versetzt,

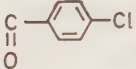
filtriert, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert. Ausbeute 70 %.

2-Methyl-5-methoxymethylenoxy-indol-3-carbonsäureaethylester 134

farblose Kristalle	ber.: 63,85 C	gef.: 63,58
Schmp. 109° (Aceton)	6,46 H	6,26
C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ (263,3)	5,32 N	5,02

22 g 92 wurden in 500 ml alkoholischer Kalilauge, die 6 g KOH enthält, gelöst und mit 16 g Methylchlormethyläther versetzt. Man erwärmt noch eine Stunde gelinde auf dem Wasserbad, zieht das Lösungsmittel i.Vak. ab, versetzt den Rückstand mit Wasser und Natronlauge (10 %), filtriert, wäscht mit Wasser und kristallisiert um. Ausbeute 77 %.



	R_1	R_2	R_3
121	C_2H_5	CH_3	CH_3
122	CH_3	CH_3	CH_2 - 
124	H	CH_3	CH_2 - 
125	C_2H_5	CH_3	
126	H	CH_3	"
130	CH_3	CH_3	"
131	$CH_2-C_6H_5$	CH_3	"
132	H	CH_3	

1,2-Dimethyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäureaethylester¹⁰¹⁾

121

farblose Kristallbüschel

ber.: 68,01 C

gef.: 68,00

Schmp. 116° (Methanol)

6,88 H

6,94

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247,3)

5,66 N

5,66

22 g 92 wurden in 500 ml 2n Natriumhydroxidlösung (Dioxan/Wasser 10/1) gelöst und nach Zugabe von 25 g Dimethylsulfat unter Rühren 3 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde schließlich im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus Methanol wurde 121 in 80 %iger Ausbeute erhalten.

1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäuremethylester

122

farblose Kristalle	ber.: 66,38 C	gef.: 65,87
Schmp. 152° (Methanol)	5,28 H	5,33
C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₃ (343,8)	4,07 N	4,06

93 A wurde in Dioxan mit äquimolaren Mengen NaH und p-Chlorbenzylchlorid behandelt, wie bei der Acylierung beschrieben. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen, wobei sich ein Öl abschied, das z. T. kristallisierte und nach der Behandlung mit Methanol aus Alkohol umkristallisiert werden konnte. Ausbeute 50 %.

1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure

124

farblose Kristallflocken	ber.: 65,56 C	gef.: 65,36
Schmp. 225° (Zers.) aus Alkohol	4,89 H	4,95
C ₁₈ H ₁₇ ClNO ₃ (329,8)	10,75 Cl	10,86
	4,25 N	4,02

34,5 g 122, 15 ml Wasser und 56 g KOH wurden gut gemischt und auf einem Ölbad erhitzt bis der Ester verseift war. Nach dem Abkühlen wurde soviel Wasser hinzugegeben, daß sich in der Siedehitze alles löste, dann wurde auf das doppelte Volumen verdünnt und mit verdünnter HCl angesäuert. Die abgeschiedene Säure konnte schließlich abgesaugt und umkristallisiert werden. Ausbeute 75 %.

1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäureaethylester

125

farblose Kristalle	ber.: 64,60 C	gef.: 64,74
Schmp. 104° (Ligroin, Alkohol)	4,87 H	5,07
C ₂₀ H ₁₈ ClNO ₄ (371,8)	9,54 Cl	9,83
	3,77 N	4,19

1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäuremethylester

130

farblose Kristalle	ber.: 63,78 C	gef.: 64,04
Schmp. 143° (Ligroin, Aceton)	4,51 H	5,17
C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ (357,8)	9,91 Cl	10,32
	3,91 N	3,90

1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäurebenzylester

131

farblose Kristalle	ber.: 69,21 C	gef.: 69,20
Schmp. 116° (Ligroin)	4,65 H	4,82
C ₂₅ H ₂₀ ClNO ₄ (433,9)	8,16 Cl	8,18
	3,23 N	3,19

0,1 Mol 93 A , 93 oder 129 werden in absolutem Dioxan gelöst und unter Kühlung und Rühren zu einer Suspension von 2,5 g NaH in Dioxan getropft. Nachdem alles zugegeben ist, rührt man noch einige Zeit bei Zimmertemperatur und erhitzt langsam bis zum Sieden. Man hält die Suspension noch 30 Min. im Sieden und läßt abkühlen. Dann tropft man unter Kühlung 17,5 g p-Chlorbenzoylchlorid hinzu und rührt noch einige Zeit bei Zimmertemperatur. Schließlich erhitzt man bis zum Sieden und filtriert die heiße Lösung. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt, der Rückstand zur Kristallisation gebracht und unkristallisiert. Ausbeute 60 bis 70 %.

1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure 126

gelbe Kristalle	ber.: 62,89 C	gef.: 63,40
Schmp. 222° (Zers.) aus Dioxan	4,10 H	4,23
C ₁₈ H ₁₄ ClNO ₄ (343,8)	10,32 Cl	9,34
	4,07 N	4,09

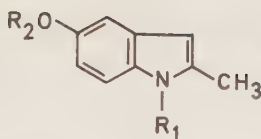
- a) 3,6 g **130** wurden in 150 ml absolutem Pyridin gelöst und nach Zugabe von 15 g wasserfreiem Lithiumjodid 24 Stunden rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Essigsäure (10%) angesäuert und der Niederschlag nach einiger Zeit abgesaugt und aus Essigester/n-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 50 %.
- b) 4,3 g **131** wurden in 100 ml Dioxan, das 0,4 g Palladium auf Kohle (10 %) enthält und vorhydriert wurde, gelöst und bis zum Verbrauch der theoretisch berechneten Menge Wasserstoff in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Lösung wurde mit 200 ml Wasser versetzt, der Niederschlag nach einigem Stehen abfiltriert und aus Essigester/n-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 80 %.

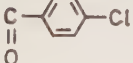
1-Benzoyl-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure

132

schwach gelbl. Kristalle	ber.: 69,90 C	gef.: 69,38
Schmp. 235° (Dioxan)	4,89 H	4,92
C ₁₈ H ₁₅ NO ₄ (309,3)	4,53 N	4,39

Die Verbindung **131** wurde, wie bei der Darstellung von **126** nach b) beschrieben, mit Wasserstoff behandelt, jedoch unter Zusatz einiger Tropfen Eisessig und bis zum Ende des Wasserstoffverbrauchs geschüttelt. Ausbeute 85 %.



	R ₁	R ₂
87	H	CH ₃
95	H	H
123	CH ₂ - 	CH ₃
133	 -C(=O)	CH ₃

2-Methyl-5-hydroxy-indol ⁷⁵⁾ 95

farblose Kristalle

Schmp. 136°

C₉H₉HO (147,2)

Eine Suspension von 50 g 92 in 1,5 l wässriger HCl (20 %) wurde in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren für 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Die erhaltene klare Lösung wurde nach dem Abkühlen mit einer konzentrierten Lösung von NaOH neutralisiert. Nach einigem Stehen kristallisierte 95 aus. Die schmutzig-violetten Kristalle wurden ohne weitere Reinigung zu 87 verarbeitet.

2-Methyl-5-methoxy-indol ¹⁶⁴⁾

87

farblose Kristallschuppen

Schmp. 89° (Ligroin)

C₁₀H₁₁NO (161,2)

In 360 ml 2n wässriger Natronlauge wurden unter Stickstoffatmosphäre 35 g 95 gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit 66 g Dimethylsulfat versetzt. Nach 4stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird mit Natronlauge und Wasser verdünnt, der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Ausbeute 90 %.

1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol 123

farblose Kristalle

ber.: 71,45 C gef.: 71,52

Schmp. 112° (n-Hexan)

5,64 H 5,90

C₁₇H₁₆ClNO (285,8)

12,41 Cl 12,16

4,90 N 4,83

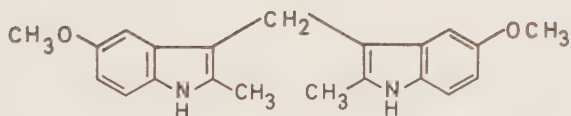
3 g 122 wurden in einer Mischung von 5 g H₂SO₄ p.a. und 20 ml absolutem Eisessig 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wurde nach dem Erkalten in Eis gegossen und mit Natronlauge neutralisiert. 123 schied sich ab und wurde aus wenig Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 65 %.

1-Benzoyl-2-methyl-5-methoxy-indol

133

farblose Kristalle	ber.: 76,97 C	gef.: 76,50
Schmp. 78° (Methanol)	5,70 H	5,82
C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ (265,3)	5,28 N	5,28

132 wurde im Wasserstrahlvakuum für 30 Min. auf einem Ölbad erhitzt (Badtemp. 250-260°). Nach dem Abkühlen wurde mit Ligoïn zum Sieden erhitzt, so daß sich der größte Teil des Öles löste. Das filtrierte Lösungsmittel wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand in wenig heißem Methanol gelöst. Nach längerem Stehen kristallisierte 133 in großen Kristallen aus. Ausbeute 60 %.



101

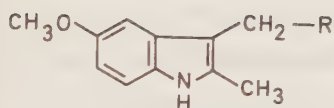
2,2'-Dimethyl-5,5'-dimethoxy-3,3'-diindolyl-methan

farblose Kristalle	ber.: 75,42 C	gef.: 75,35
Schmp. 179° (Benzol)	6,63 H	6,45
C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ (334,3)	8,38 N	8,53

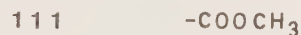
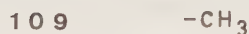
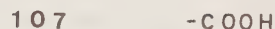
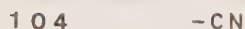
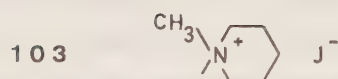
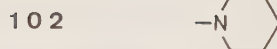
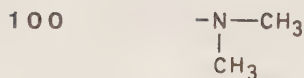
3,2 g **87** wurden in 6 ml Wasser suspendiert und mit 4 g einer wässrigen Lösung von Dimethylamin (22 %) und 1,6 g Formaldehyd-lösung (35 %) versetzt und längere Zeit bei Zimmertemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser verdünnt. Das ölige Reaktionsprodukt wurde nach Behandlung mit Alkohol/Wasser und längerem Stehen im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. Bei der Umkristallisation aus Methanol wurden Kristalldrüsen vom Schmelzpunkt 154° (= **100**) und Nadeln vom Schmelzpunkt 175° (= **101**) erhalten, die durch manuelle Auslese trennbar waren und einzeln umkristallisiert werden konnten.

101 wurde auch bei der Umsetzung von **87** mit Formaldehyd und N-Methylanilin nach einer Vorschrift von Thesing ¹⁶⁵⁾ erhalten.

165) J. THESING, S. KLÜSSENDORF, P. BALLACH, H. MAYER
Chem.Ber. 88, 1305 (1955).



R =



2-Methyl-5-methoxy-3-dimethylaminomethyl-indol

100

farblose Kristalle

ber.: 71,51 C

gef.: 71,64

Schmp. 155° (Benzol/Petrol-
aether)

8,31 H

8,59

Lit.: 114°⁶²⁾, 146°⁸¹⁾, 161°⁸²⁾

12,82 N

12,78

C₁₃H₁₈N₂O (218,3)

2-Methyl-5-methoxy-3-piperidinomethyl-indol⁹¹⁾ 102

farblose Kristalle

Schmp. 145° (Benzol-Petrol-
aether)

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,2)

6,5 Piperidin bzw. 9 g einer 40 %igen Lösung von Dimethylamin wurden unter Eiskühlung mit 3,2 ml Formaldehydlösung (35 %) und 5 ml Eisessig versetzt und nach einigen Minuten 6,3 g 87 hinzugegeben. Das Gemisch wurde unter gelegentlichem Umrühren noch 10 Min. bei Eiskühlung, dann 24 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Der entstandene klare Sirup wird mit Wasser versetzt, filtriert und mit Natronlauge (10 %) alkalisch gemacht. Die Mannich-Base fällt als Harz aus und kristallisiert bald durch. Ausbeute 96 % 102 (roh) bzw. 66 % 100 (1x umkrist.)

2-Methyl-5-methoxy-3-piperidinomethyl-indol Methojodid 103

farbloses Pulver

Zers. bei 150°

$C_{17}H_{25}N_2O$ (400,1)

5 g 102 wurden in Benzol gelöst und unter Rühren langsam zu einer eisgekühlten Mischung von 70 ml Methyljodid und Benzol gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei Eiskühlung und weitere 5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Schließlich wurde der

Niederschlag abgenutscht und auf einem Tonteller vom anhaftenden Lösungsmittel befreit. Ausbeute 90 %.

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-acetonitril 104

farblose Nadeln	ber.: 71,98 C	gef. 71,92
Schmp. 200° (Toluol)	6,04 H	6,18
$C_{12}H_{12}N_2O$ (200,2)	14,00 N	14,26

a) aus dem Methojodid 103

7g 103 wurden unter Rühren in kleinen Anteilen zu einer Lösung von 5 g Natriumcyanid in 100 ml Wasser gegeben und das Gemisch noch 2 Stunden unter Rühren auf 70 - 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Produkt abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 95 %.

b) aus dem Methosulfat von 102

Die Umsetzung von 102 zum Methosulfat konnte in THF mit überschüssigem Dimethylsulfat in Gegenwart von Eisessig in ähnlicher Weise durchgeführt werden wie unter a) beschrieben. Nach Umsetzung des bei der Quarternisierung erhaltenen Öls mit einer Natriumcyanidlösung wurde das Nitril 104 in einer Ausbeute von 32 % (umkristallisiert) erhalten.

c) aus 87

Zu 2,85 g Magnesiumspäne und 30 ml absolutem Anisol wurde eine

Lösung von 21 g Aethyljodid in 10 ml Anisol unter Eiskühlung und Rühren getropft. Es wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt bis sich alles Magnesium gelöst hatte, dann wurde unter Kühlung eine Lösung von 10 g **87** in 50 ml Anisol langsam dazugegeben. Es wurde noch 20 Min. bei Zimmertemperatur und 1 Std. bei 50° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde eine Lösung von 6g Chloracetonitril in 10ml Anisol hinzugefügt und zunächst 2 Stunden bei 40° und schließlich noch 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad gerührt. Zum abgekühlten Ansatz wurden 200 ml Essigsäure (10 %) gegeben. Es wurde dann mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingeengt. Der teerige Rückstand wurde mit Tetrachloräthylen erschöpfend ausgekocht. Aus dem filtrierten Lösungsmittel kristallisierte das Nitril in hellbraunen Nadeln aus. Ausbeute 45 %.

54)

 2-Methyl-5-methoxy-indol-3-acetamid

105

farblose Kristalle

Schmp. 150° (Essigester/
Hexan)

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,2)

104 wurde in H_2SO_4 bei Zimmertemperatur gelöst und 2 Stunden unter gelegentlichem Umschwenken darin belassen. Dann wurde in Eis gegossen, abgenutscht und umkristallisiert. Ausbeute 60 %.

2 g **104** wurden mit 25 ml H_2O_2 (10 %) versetzt und bis zur Lösung Aceton hinzugegeben. Nach Zusatz von 3 ml Sodalösung (10 %) wurde 6 Stunden auf $60-70^\circ$ erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit verdünnter H_2SO_4 neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach Umkristallisation erhielt ich das Amid in 50 %iger Ausbeute.

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-thioacetamid

106

Farblose Kristalle	ber.: 61,50 C	gef.: 61,01
Schmp. 168° (Benzol)	6,02 H	6,52
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{SN}_2\text{O}$ (234,3)	13,69 S	13,28
	11,96 N	11,53

2 g **104** wurden in eine alkoholische Alkoholatlösung (aus 0,5 g Na in 150 ml Alkohol), die kalt mit H_2S gesättigt worden war, gegeben und im Glasautoklaven für 24 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Der Ansatz wurde filtriert, i. Vak. eingeeengt, mit Wasser versetzt und der Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert. Ausbeute 60 %.

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure

107

farblose Kristalle

Schmp. 164° (verd. Alkohol)

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (219,2)

54) 55)

Die Säure wurde von Shaw auf anderem Wege bereits dargestellt.

a) aus dem Nitril 104

2 g 104 wurden für 4 Stunden in 25 ml wässriger Kalilauge (20 %) unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde filtriert, mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit Salzsäure (25 %) angesäuert. Die sich abscheidende zähe Masse wurde bald fest. Ausbeute 82 %.

b) aus der Mannich-Base 102

2,6 g 102 wurden in 30 ml Aethanol gelöst und eine Lösung von 4 g NaCN in 10 ml Wasser hinzugefügt. Die Mischung wurde 80 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit 100 ml wässriger Kalilauge versetzt (10 %) und weitere 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Schließlich wurde filtriert und nach dem Abkühlen langsam mit Salzsäure angesäuert. Die Indoleessigsäure kristallisierte in Schuppen aus. Ausbeute 92 %.

2,3-Dimethyl-5-methoxy-indol

109

farblose Kristalle

ber.: 75,40 C

gef.: 75,42

Schmp. 105°

7,47 H

7,31

Lit.: 108-110° (166)

8,00 N

7,87

C₁₁H₁₃NO (175,2)

6,9 g **93** wurden in 500 ml Aether mit 2,17 g LiAlH_4 behandelt. Nach 2,5 stündiger Reaktion in der Siedehitze (bzw. bei Zimmer-temperatur) wurde nach Zusatz von Essigester und Wasser mit Essigester extrahiert und die Extrakte i.Vak. eingedampft. Das erhaltene Öl wurde zur Kristallisation gebracht, auf einem Tonteller abgepreßt und mehrmals aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 50 %.

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäuremethylester ^{P.24)} 111

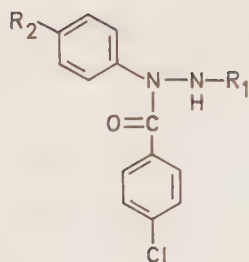
farblose Kristalle

Schmp. 60° ,

$\text{Kp}_{0,2} = 185-195^\circ$

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ (233,3)

1,1 g **107** wurden in absolutem Aceton gelöst, mit 0,7 g Dimethylsulfat (bzw. Methyljodid) und 7 g frisch geglühtem K_2CO_3 versetzt und unter Rühren 6 Stunden rückfließend erhitzt. Der Ansatz wurde nach Filtration i.Vak. eingedampft und das erhaltene Öl durch Behandlung mit Aether/Petrolaether zur Kristallisation gebracht oder im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 90 %.



	R_1	R_2
113	H	CH ₃ O
120	H	H
120 x		H

N₁-(p-Chlorbenzoyl)-4-methoxy-phenylhydrazin

113

farblose Kristalle	ber.: 60,60 C	gef.: 60,83
Schmp. 126° (Methanol)	4,72 H	4,57
C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (276,7)	10,12 N	10,10

97)

Das Hydrochlorid von 113 wurde nach der Vorschrift von Yamamoto hergestellt und durch Behandlung mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung in die Base 113 überführt. Diese fiel zunächst als Öl an, konnte jedoch zur Kristallisation gebracht werden und aus Alkohol umkristallisiert werden.

N₁-(p-Chlorbenzoyl)-phenylhydrazin

120

farblose Kristalle	ber.: 63,27 C	gef.: 63,45
Schmp. 126° (Methanol)	4,51 H	4,52
Lit. 128-129° ¹⁶⁷⁾	11,38 N	11,36
C ₁₃ H ₁₁ N ₂ OC1 (246,7)	14,38 Cl	14,57

167)

N₁-(p-Chlorbenzoyl)-phenylhydrazin Hydrochlorid

farblose Kristalle	ber.: 55,13 C	gef.: 55,21
Schmp. 193°	4,27 H	4,47
C ₁₃ H ₁₂ N ₂ OCl ₂ (283,2)	9,89 N	10,00
	25,04 Cl	24,77

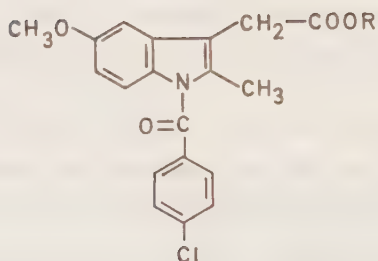
11 g Lävulinsäuremethylesterphenylhydrazon wurden in 70 ml absolutem Pyridin unter Kühlung und Rühren mit 9 g p-Chlorbenzoylchlorid behandelt. Der Ansatz wurde in Eis gegossen, hierbei schied sich zunächst ein Öl ab, das nach längerem Stehen kristallisierte und aus Alkohol umkristallisiert werden konnte (= 120).

Das gleiche Produkt wird erhalten, wenn man den Acylierungsansatz (s.o.) i.Vak. einengt und den öligen Rückstand mit absolutem Alkohol und frisch geschmolzenem ZnCl₂ versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abziehen des Alkohols und Versetzen mit Wasser erhält man ebenfalls 120.

N₁, N₂-Di(p-chlorbenzoyl)-phenylhydrazin 120 x

farblose Kristalle	ber.: 62,36 C	gef.: 62,02
Schmp. 220° (Toluol)	3,66 H	4,14
C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ Cl ₂ (385,2)	7,27 N	7,28
	18,40 Cl	18,79

Der wie oben mit Wasser versetzte Ansatz wurde sofort mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum abgezogen. Das verbleibende Öl wurde in Toluol gelöst und die Lösung mit HCl (trocken) gesättigt. Eine hierbei auftretende zunächst ölige Abscheidung, die bald fest wurde, konnte abgetrennt, mit Toluol gewaschen und umkristallisiert werden.



	R
112	CH_3
114	H

1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäuremethyl-
P.61) DBP 1232149)
ester

112

farblose Kristallfäden

ber.: 64,56 C

gef.: 64,55

Schmp. 85° (Methanol)

4,86 H

4,79

 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ (371,8)

9,55 Cl

10,07

3,76 N

3,69

1,6 g des Hydrochlorids von 113 , 1 g Lävulinsäuremethylester und 5 g frisch geglühtes ZnCl_2 werden in absolutem Methanol oder Benzol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die alkoholische Lösung auf etwa 100 g Eis gegossen. Das abgeschiedene Produkt wird abgenutscht und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 80 %.

44) 168)

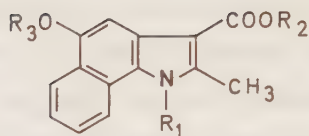
1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-essigsäure

weiße Kristallflocken

Schmp. 155° (Xylol)

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ (357,8)

0,01 Mol 112 und 14 g Lithiumjodid (wasserfrei) wurden in 200 ml absolutem Pyridin gelöst und 8 Stunden rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wurde schließlich i.Vak. abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigsäure (10 %) angesäuert. Es wurde dann mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung i. Vak. eingengt. Der Rückstand kristallisierte bei der Behandlung mit Wasser und konnte aus Xylol umkristallisiert werden. Ausbeute 70 %.



	R_1	R_2	R_3
135	H	C_2H_5	H
141	H	C_2H_5	CH_3
142	CH_2 - 	C_2H_5	CH_3
143	"	CH_2 - 	CH_3
144	"	H	CH_3
A ₂	H	C_2H_5	CH_2 - 

2-Methyl-5-hydroxy-1H-benz(g)indol-3-carbonsäureaethylester ¹⁰³⁾

135

Bei der Darstellung von 135 wurde ähnlich verfahren wie bei 92 , vor der Aufarbeitung wurde jedoch noch 2 Stunden zum Sieden erhitzt, Umkristallisation aus Dioxan-Wasser.

2-Methyl-5-methoxy-1H-benz(g)indol-3-carbonsäureaethylester

141

farblose Kristalle	ber.: 72,08 C	gef.: 72,01
Schmp. 196° (Dioxan)	6,05 H	6,57
C ₁₇ H ₁₇ NO ₃ (283,3)	4,94 N	5,01

5,4 g 135 wurden in absolutem Aceton gelöst, 2,6 g Dimethylsulfat und etwa 15 g frisch geglühtes K₂CO₃ hinzugegeben und unter Rühren 6 Stunden lang im Sieden gehalten. Der Ansatz wurde schließlich filtriert, das Filtrat zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 70 %.

1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-1H-benz(g)indol-3-carbonsäureaethylester

142

farblose Kristalle	ber.: 70,67 C	gef.: 70,73
Schmp. 212° (Eisessig)	5,44 H	5,45
C ₂₄ H ₂₂ ClNO ₃ (407,9)	8,69 Cl	9,19
	3,43 N	3,42

Mit 5,6 g 141 wurde ebenso verfahren wie bei **A**₂ und **B** beschrieben. Nach dem Einengen des filtrierten Ansatzes und Behandlung des Rückstandes mit Wasser und Alkohol erhält man 142, das aus Eisessig umkristallisiert werden kann. Ausbeute 40 %.

1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-1H-benz(g)indol-3-carbon-
säurebenzylester

143

farblose Kristalle	ber.: 74,10 C	gef.: 73,88
Schmp. 210° (Eisessig)	5,15 H	5,45
$C_{29}H_{24}ClNO_3$ (470,0)	2,98 N	2,96

142 wurde nach der bei 129 beschriebenen Methode behandelt.

Ausbeute 50 %.

1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-1H-benz(g)indol-3-carbon-
säure

144

farblose Kristalle	ber.: 69,58 C	gef.: 69,48
Schmp. 255° (Eisessig)	4,78 H	4,87
$C_{22}H_{18}ClNO_3$ (379,8)	9,33 Cl	8,18
	3,69 N	3,93

Die Substanz 144 fiel bereits beim Aufarbeiten des Ansatzes zur
Darstellung von 143 in geringer Menge an.

+) Einwaage: 2,2 mg Substanz

2-Methyl-5-(p-chlorbenzyloxy)-1H-benz(g)indol-3-carbonsäure-
aethylester

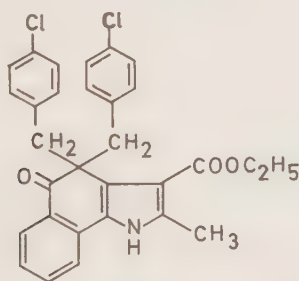
A₂

Farblose Kristalle	ber.: 70,13 C	gef.: 70,04
Schmp. 225° (Methanol)	5,12 H	5,05
C ₂₃ H ₂₀ ClNO ₃ (393,9)	9,00 Cl	9,14
	3,56 N	3,52

5-Oxo-2-methyl-4,4-di-(p-chlorbenzyl)-4,5-dihydro-1H-benz(g)-
indol-3-carbonsäureaethylester

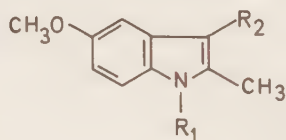
140

gelbe Kristalle	ber.: 69,50 C	gef.: 69,54
Schmp. 200° (Alkohol/Wasser)	4,86 H	5,16
C ₃₀ H ₂₅ Cl ₂ NO ₃ (518,4)	13,68 Cl	13,92
	2,70 N	2,67



140

5,4 g 135 wurden mit 0,6 g NaH in Dioxan 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 3,3 g p-Chlorbenzylchlorid hinzugegeben und weitere 6 Stunden im Sieden gehalten. Die Lösung wurde dann filtriert, das Filtrat eingeeengt und das verbleibende Öl mit Methanol behandelt. Es wurde ein kristallines Produkt (A₂) erhalten, das mit Methanol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert wurde. Die vereinigten methanolischen Lösungen wurden wiederum eingeeengt, das resultierende Öl in Benzol gelöst, mit Petrolaether wieder abgeschieden, mit verdünnter Natronlauge versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Das beim Einengen des Extraktes verbleibende Öl konnte durch Behandlung mit Alkohol und Wasser zur Kristallisation gebracht werden (B = 140).



	R ₁	R ₂
145		
147	H	
148	CH ₂ -COOC ₂ H ₅	
149	CH ₂ -COOH	

1,3-Di(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol

145

farblose Kristalle	ber.:	65,78 C	gef.	65,81
Schmp. 182° (Aceton)		3,91 H		3,89
C ₂₄ H ₁₇ ClNO ₃ (438,3)		16,18 Cl		16,34
		3,19 N		3,16

3,2 g **87** wurden in absolutem Dioxan mit 1,1 g NaH behandelt und anschließend mit 3,6 g p-Chlorbenzoylchlorid versetzt. Der Ansatz wurde filtriert und i.Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand konnte zur Kristallisation gebracht und aus Aceton umkristallisiert werden. Ausbeute 60 %.

3-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol

147

farblose Nadeln	ber.:	68,11 C	gef.:	67,90
Schmp. 187° (Toluol)		4,71 H		5,05
C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₂ (299,8)		11,83 Cl		11,81
		4,67 N		4,79

1,6 g **87** werden in Dioxan gelöst und 1,75 g p-Chlorbenzoylchlorid zugefügt. Diese Lösung erhitzt man etwa 12 Stunden unter Rückfluß und Durchleiten von Stickstoff bis kein HCl mehr entwickelt wird. Beim Einengen der Lösung kristallisiert **147** aus. Ausbeute 60 %.

3-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-1-essigsäureäthylester

148

farblose Kristalle	ber.: 65,37 C	gef.: 65,61
Schmp. 147° (Alkohol)	5,23 H	5,53
C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₄ (385,9)	9,19 Cl	9,42
	3,63 N	3,67

3 g 147 werden in Dioxan gelöst, mit 0,3 g NaH versetzt und unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man 1,7 g Brom-essigsäureäthylester hinzu, rührt bei Zimmertemperatur und in der Siedehitze. Schließlich wird filtriert, i.Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert.

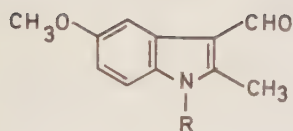
Ausbeute 70 %.

3-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-1-essigsäure

149

farblose Kristallflocken	ber.: 63,78 C	gef.: 64,16
Schmp. 247° (Tetrahydrofuran/Wasser)	4,51 H	4,85
C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ (357,8)	3,91 N	3,67
	9,91 Cl	10,12

3,86 g 149 wurden in 0,5 n alkoholisch-wässriger Natronlauge 6 Stunden unter Rückfluß gekocht, eingeengt, mit Wasserversetzt und mit Essigsäure angesäuert. Die Säure konnte nach dem Erkalten abfiltriert und umkristallisiert werden. Ausbeute 80 %.



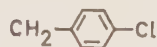
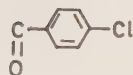
150

173

172

R

H



2-Methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd P. 39) 150

farblose Kristalle

ber.: 70,00 C gef.: 69,90

Schmp. 198° (Alkohol)

5,86 H 5,42

C₁₁H₁₁NO₂ (189,2)

7,40 N 7,49

200 ml wasserfreies, eisgekühltes Dimethylformamid wurde unter Rühren tropfenweise mit 32,8 g POCl₃ versetzt, dann wurde eine Lösung von 52,6 g **87** in 150 ml DMFA langsam hinzugegeben. Es wurde noch 1 Stunde auf 35-40° erwärmt und schließlich mit Eis versetzt und eine Lösung von 250 g NaOH in 650 ml Wasser hinzugegeben. Nach dem Verdünnen auf 2,5 l wurde bis zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten schied sich der Aldehyd ab. Ausbeute 97 %.

1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd

173

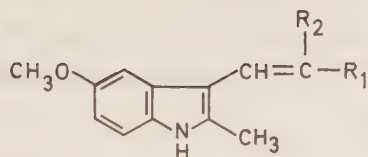
gelbliche Kristalle	ber.: 65,96 C	gef.: 66,16
Schmp. 155° (Aceton)	4,31 H	4,93
$C_{18}H_{14}ClNO_3$ (327,8)	4,28 N	4,63
	10,82 Cl	11,42

1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd

172

farblose Kristalle	ber.: 68,90 C	gef.: 69,14
Schmp. 139° (Methanol)	5,14 H	5,13
$C_{18}H_{16}ClNO_2$ (313,8)	4,46 N	4,46
	11,30 Cl	11,70

0,010 Mol **150** werden in absolutem Dioxan gelöst und zu einer Suspension von 0,011 Mol NaH in Dioxan gegeben. Nach 1stündigem Rühren bei Zimmertemperatur und in der Siedehitze tropft man unter Eiskühlung langsam 0,011 Mol p-Chlorbenzyljodid bzw. p-Chlorbenzoylchlorid hinzu. Nach längerem Rühren bei Zimmertemperatur wird noch erwärmt und das Reaktionsgemisch filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser versetzt und der auftretende Niederschlag abgenutscht und umkristallisiert. Ausbeute 60 bzw. 40 %.



	R ₁	R ₂
153	COOC ₂ H ₅	CN
152	COOC ₂ H ₅	CH ₃ -C(=O)
154	NO ₂	H

β -(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)- α -acetyl-acrylsäureaethylester

152

gelbe Kristalle	ber.:	67,76 C	gef.:	67,50
Schmp. 198° (Acetessigester)		6,36 H		6,87
C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ (301,3)		4,65 N		4,71

α -Cyano- β -(2-methyl-5-methoxy-indol-3)-acrylsäureaethylester

153

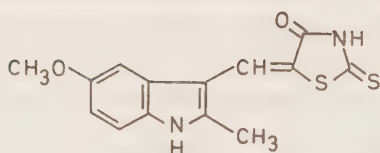
gelbe Kristalle	ber.:	67,61 C	gef.:	67,67
Schmp. 265° (Alkohol)		5,67 H		5,58
C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ (284,3)		9,85 N		9,98

2-Methyl-5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-indol

154

braunrote Kristalle	ber.:	62,06 C	gef.	62,12
Schmp. 186° (Alkohol)		5,21 H		4,87
$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,2)		12,06 N		12,22

150 wird in Cyanessigester, Nitromethan oder Acetessigester heiß gelöst, mit einigen Tropfen Piperidin versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten bilden sich Kristalle. Ausbeute 80 %.

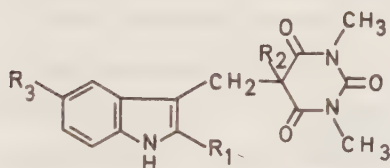


151

5-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-rhodanin

orangefarb. Pulver	ber.:	55,26 C	gef.:	55,32
Zers. 320°		3,97 H		4,22
$C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$ (304,4)		9,20 N		9,61
		21,07 S		19,94

Äquimolare Mengen 150 und Rhodanin werden in Pyridin gelöst und mit einigen Tropfen Piperidin versetzt. Es wird 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Das nach dem Erkalten ausfallende Produkt wird aus Dimethylformamid umkristallisiert.



	R ₁	R ₂	R ₃
164	CH ₃	H	CH ₃ O
157	H	H	H
160	H	CH ₃	H

4-Methyl-4-skatyl-1,3-dimethylbarbitursäure

160

farblose Kristalle	ber.:	64,22 C	gef.	64,27
Schmp. 150° (Toluol)		5,73 H		5,85
C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ (299,3)		14,03 N		14,04

1,3,5-Trimethylbarbitursäure wird in Dioxan-Methanol (10 : 1) gelöst und ein Äquivalent NaH hinzugegeben. Nach einiger Zeit

versetzt man portionsweise unter Rühren mit Graminmethojodid.
 Es wird schließlich noch 30 Min. zum Sieden erhitzt, filtriert,
 eingengt und der Rückstand mehrmals umkristallisiert. Ausbeute 50 %.

4-(2-Methyl-5-methoxy-skatyl)-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin

165

farblose Kristalle	ber.: 73,39 C	gef.: 73,21
Schmp. 152° (Essigester /Cyclohexan /Petrolaether)	5,44 H 9,88 N	5,81 9,88
$C_{26}H_{23}N_3O_3$ (425,5)		

5-(2-Methyl-5-methoxy-skatyl)-1,3-dimethylbarbitursäure

164

farblose Kristalle

Schmp. 143° (Aceton /Cyclohexan /Petrolaether)	
--	--



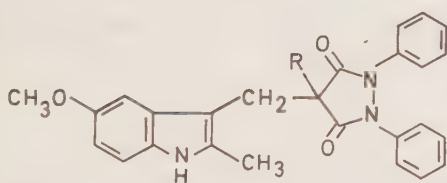
5-Skatyl-1,3-dimethylbarbitursäure

157

farblose Kristalle	ber.: 63,15 C	gef.: 63,18
Schmp. 175° (Toluol)	5,30 H	5,26
$C_{15}H_{15}N_3O_3$ (285,3)	14,72 N	14,90

162, 161a bzw. 156 werden in Dioxan suspendiert, mit 10 % Palladium auf Kohle (10 %) versetzt und bis zur vollständigen Lösung und Entfärbung in einer Wasserstoffatmosphäre unter Erwärmen geschüttelt. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels erhält man ein Öl, das zur Kristallisation gebracht und umkristallisiert wird. Ausbeute 80 %.

157: Gramin und 1,3-Dimethylbarbitursäure werden in Toluol gelöst und nach Zusatz einer geringen Menge NaOH plv. unter Durchleiten von Stickstoff zum Sieden erhitzt bis keine Dimethylaminentwicklung mehr nachweisbar ist. Dann wird das Lösungsmittel abgezogen, das erhaltene Öl mit Tetrachloraethylen zur Kristallisation gebracht und umkristallisiert. Ausbeute 60 %.



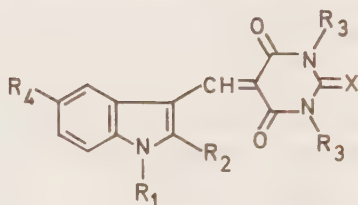
	R
165	H
167	CH ₃

4-Methyl-4-(2-methyl-5-methoxy-skatyl)-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin

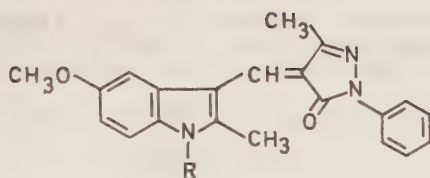
167

farblose Kristalle	ber.: 73,79 C	gef.: 73,94
Schmp. 152° (verd. Methanol)	5,73 H	5,42
C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ (439,5)	9,56 N	9,54

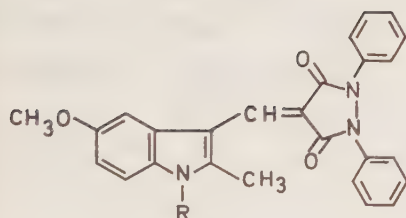
2,6 g 102 werden in 10 ml Benzylalkohol gelöst und mit 1,2 g Dimethylsulfat versetzt. Zu dieser Lösung fügt man 2,7 g Diphenyl-4-methyl-dioxypyrazolidin. Die erhaltene Lösung gibt man unter Rühren zu einer Lösung von 0,4 g Kalium in 80 ml Benzylalkohol. Nach längerem Rühren und gelindem Erwärmen versetzt man mit Wasser und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Das nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl wird zur Kristallisation gebracht und umkristallisiert. Ausbeute 60 %.

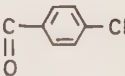
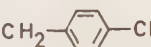


	R_1	R_2	R_3	R_4	X
156	H	H	CH_3	H	O
161	H	CH_3	CH_3	CH_3O	O
161a	H	CH_3	C_6H_5	CH_3O	O
161b	H	CH_3	C_6H_5	CH_3O	S
176c		CH_3	CH_3	CH_3O	O



	<u>R</u>
163	H
163 b	CH ₂ - 



	<u>R</u>
162	H
174	
175	CH ₂ - 

5-(Indol-3)-methylen-1,3-dimethylbarbitursäure

156

gelbe Kristalle

ber.: 63,60 C

gef.: 63,55

Schmp. 300° (Eisessig)

4,62

4,96

C₁₅H₁₃N₃O₃ (283,3)

14,82 N

14,91

Ausbeute 90 %.

5-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1,3-diphenylthio-
barbitursäure

161 c

braunrote Kristalle	ber.:	69,37 C	gef.:	72,26 ⁺⁾
Zers. bei 220° (Dimethyl- formamid)		4,53 H		5,47
		8,99 N		8,74
C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S (467,6)		6,86 S		6,10
Ausbeute 60 %				

4-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1-phenyl-3-methyl-
pyrazolon-5

163

rote Kristalle	ber.:	73,02 C	gef.:	72,93
Zers. bei 218° (Eisessig)		5,54 H		5,70
C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ (345,4)		12,16 N		12,17
Ausbeute 50 %.				

4-[1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-]-methyliden-
1-phenyl-3-methyl-pyrazolon-5

163 b

rote Kristalle	ber.:	71,55 C	gef.:	69,91
Schmp. 210° (Eisessig)		5,15 H		5,46
C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ (470,0)		7,55 Cl		7,94
Ausbeute 50 %		8,94 N		8,72

⁺⁾ siehe S. 83.

Der entsprechende Aldehyd wird im äquimolaren Verhältnis mit der entsprechenden CH-aciden Verbindung umgesetzt und zwar durch 3stündiges Kochen in Eisessig-Acetanhydrid (1 : 1) zur Darstellung von **156** bzw. **163** oder in Pyridin (unter Zusatz einiger Tropfen Piperidin) zur Darstellung von **161c** bzw. **163b**. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand mit Alkohol und Eisessig gewaschen und umkristallisiert.

5-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1,3-dimethylbarbitursäure

161 a

gelbe bzw. orangefarb. Kristalle	ber.: 62,40 C	gef.: 62,55
	5,23 H	5,32
Schmp. 270° (Zers.) (Eisessig)	12,85 N	12,85
$C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327,4)		

5-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1,3-diphenylbarbitursäure

161 b

gelbe Kristalle	ber.: 71,83 C	gef.: 72,49
Zers. 315° (Dimethylformamid)	4,69 H	5,04
	9,31 N	9,24
$C_{27}H_{21}N_3O_4$ (451,5)		

4-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin

162

gelbe Kristalle	ber.: 73,70 C	gef.: 73,70
Schmp. 230° (Methanol)	4,98 H	5,12
C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ (423,5)	9,94 N	9,83

4- [1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3] -methyliden-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin

174

orangefarb. Kristalle	ber.: 70,53 C	gef.: 70,60
Schmp. 214° (Dimethylformamid/Wasser)	4,31 H	4,69
	6,31 Cl	6,92
C ₃₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ (562,0)	7,48 N	7,40

4- [1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3] -methyliden-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin

175

orangefarb. Kristalle	ber.: 72,33 C	gef.: 72,26
Schmp. 250° (Dimethylformamid/Wasser)	4,78 H	4,95
	6,47 Cl	6,56
C ₃₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ (548,1)	7,67 N	7,65

5- [1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3] -methylen-
1,3-dimethylbarbitursäure

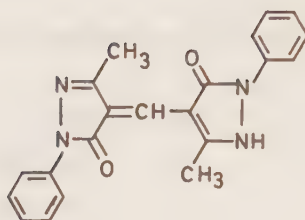
176

gelbe Kristalle		ber.: 61,88 C	gef.: 61,77
Schmp. 204°	(Alkohol)	4,33 H	4,82
$C_{24}H_{20}ClN_3O_5$	(465,9)	7,61 Cl	7,95
		9,01 N	8,85

Äquimolare Mengen der Aldehyde 150, 172 bzw. 173 und der CH-aciden Komponente (Barbitursäure- oder Diphenyldioxopyrazolidin-Derivat) werden in Alkohol gelöst und 5 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert das Kondensationsprodukt in nahezu quantitativer Ausbeute aus, sofern nichts anderes angegeben.

161a kann auch durch 10minütiges Erwärmen einer Lösung äquimolarer Mengen 87 und 5-Formyl-1,3-dimethylbarbitursäure¹⁶⁹⁾ in Eisessig dargestellt werden. Das Reaktionsprodukt scheidet sich beim Erkalten ab. Ausbeute 90 %.

169) dargestellt nach J.W. CLARK-LEWIS, M.J. THOMPSON
J. chem.Soc. 1959, 2401.



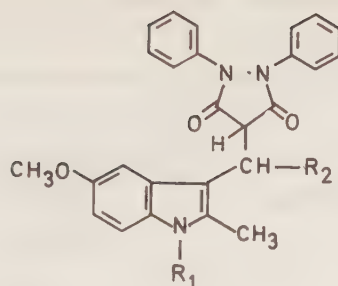
163a

4,4'-Methyliden-bis(3-methyl-1-phenyl-pyrazolon-5)¹⁷⁰⁾

gelbe Kristalle		ber.: 70,33 C	gef.: 70,64
Schmp. 180°	(Alkohol)	5,06 H	5,27
C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	(358,4)	15,62 N	15,96

150 bzw. 173 und Phenylmethylpyrazolon wurden in äquimolarem Verhältnis in Eisessig gelöst und für 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand mit Alkohol behandelt. Ich erhielt gelbe Kristallnadeln.

170) W. HÜCKEL, H. BRETSCHNEIDER Chem.Ber. 70, 2024 (1937).



	R ₁	R ₂
168	H	CN
177	CH ₂ - 	CN
178	CH ₂ - 	CONH ₂

4-(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-cyanmethyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxo-
pyrazolidin

168

farblose Kristalle

ber.: 71,99 C

gef.: 71,57

Schmp. 198° (Zers.)

4,92 H

5,29

C₂₇H₂₂N₄O₃ (450,5)

12,44 N

12,47

4- [1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3] -cyanmethyl-
1,2-diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin

177

farblose Kristalle		ber.: 71,01 C	gef.: 70,80
Schmp. 195°	(Benzol/Petrol- aether)	4,73 H	4,79
		6,17 Cl	6,49
$C_{34}H_{27}ClN_4O_3$	(575,1)	9,74 N	9,73

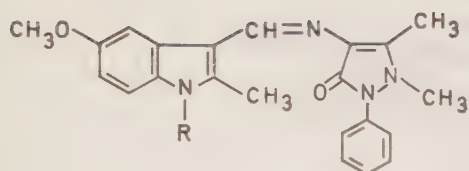
0,01 Mol 162 bzw. 175 werden für 3 Stunden in einer Lösung von
0,012 Mol KCN in 90 %igem Methanol gekocht, nach Ansäuern wird
i.Vak. zur Trockne eingeengt und mit Wasser versetzt. Das unlös-
liche farblose Produkt wird umkristallisiert. Ausbeute 70 %.

α [1-(p-Chlorbenzyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3] - α (1,2-di-
phenyl-3,5-dioxypyrazolidin-4)-acetamid

178

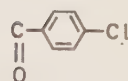
farblose Kristalle		ber.: 68,86 C	gef.: 68,76
Schmp. 225°	(Zers.) (Alkohol)	4,93 H	5,17
		5,98 Cl	5,76
$C_{34}H_{29}ClN_4O_4$	(593,1)	9,45 N	9,52

177 wird bei Zimmertemperatur in H_2SO_4 gelöst und für 24 Stunden
im Kühlschrank aufbewahrt. Dann wird die Lösung in Eis gegossen
und das ausgefallene Produkt abgesaugt und umkristallisiert.
Ausbeute 50 %.



179

180

$$\frac{R}{H}$$


(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-5

179

gelbliche Kristalle

ber.: 70,55 C

gef.: 70,36

Schmp. 315° (Dioxan)

5,92 H

6,21

C₂₂H₂₂N₄O₂ (374,5)

14,96 N

15,22

[1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3] -methyliden-4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-5

180

gelbliche Kristalle

ber.: 67,82 C

gef.: 67,20

Schmp. 250° (Dioxan)

4,91 H

5,04

C₂₉H₂₅ClN₄O₃ (513,0)

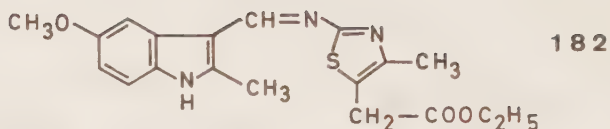
6,91 Cl

7,36

10,92 N

10,94

Aminoantipyrin und der Aldehyd 150 bzw. 173 werden in äquimolaren Mengen in Alkohol erwärmt und mit Eisessig versetzt. Das Kondensationsprodukt kristallisiert beim Erkalten in 90 %iger Ausbeute aus.



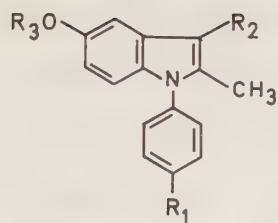
(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-methyliden-5-amino-3-methyl-thiazol-
2-essigsäureaethylester

gelbe Kristalle		ber.: 61,43 C	gef.: 61,89
Schmp. 193°	(Xylol)	5,70 H	6,06
C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	(371,5)	11,31 N	11,34
		8,63 S	8,46

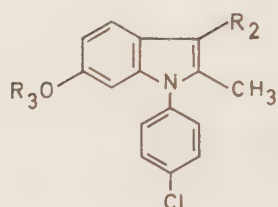
Der Aldehyd 150 wird mit einer äquimolaren Menge 5-Amino-3-methyl-
thiazol-2-essigsäureaethylester¹⁷¹⁾ in n-Amylalkohol am Wasser-
abscheider erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird mehr-
mals umkristallisiert. Ausbeute 70 %.

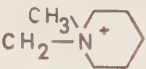
171) H .YASUDA,

C.A. 51, 15499 g-i (1957)



	R ₁	R ₂	R ₃
183	Cl	CH ₂ —COOH	CH ₃
185	Cl	COOC ₂ H ₅	H
208	Cl	COOC ₂ H ₅	CH ₃
209	Cl	COOH	CH ₃
210	Cl	H	CH ₃
211	Cl	CH ₂ —N 	CH ₃
212	Cl	CH ₂ —N ⁺ (CH ₃)() J ⁻	CH ₃
213	Cl	CH ₂ —CN	CH ₃
214	OCH ₃	COOC ₂ H ₅	H



	R	R ₃
188	COOC ₂ H ₅	H
189	COOC ₂ H ₅	CH ₃
190	COOH	"
191	H	"
192	CH ₂ —N 	"
193	 J ⁻	"
194	CH ₂ —CN	"

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-hydroxy-indol-3-carbonsäureaethyl-
ester

188

farblose Kristalle

ber.: 65,55 C gef.: 65,20

Schmp. 179° (verd. Alkohol)

4,91 H 5,24

C₁₈H₁₆ClNO₃

10,75 Cl 10,83

4,25 N 4,66

0,33 Mol p-Benzochinon werden in 350 ml absolutem Eisessig gelöst und unter Rühren und Eiswasserkühlung eine Lösung von 0,3 Mol N-(p-Chlorphenyl)- β -aminocrotonsäureäthylester langsam hinzugetropft. Man rührt nach beendeter Zugabe noch 6 Stunden unter Kühlung und 12 Stunden bei Zimmertemperatur. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Eisessig gewaschen und umkristallisiert. Ausbeute 15 % (bei Verwendung von rohem Aminocrotonester, den man sich zuvor aus p-Chloranilin und Acetessigester durch Erhitzen in Benzol am Wasserabscheider und Abziehen des Lösungsmittels herstellt).

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-hydroxy-indol-3-carbonsäureäthylester
113)

185

farblose Kristalle	ber.:	65,55 C	gef.:	64,87
Schmp. 210° (Dioxan/Wasser)		4,91 H		4,95
C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₃ (329,8)		10,75 Cl		10,68
		4,25 N		4,28

1 Mol p-Benzochinon wird in 1 l Aceton gelöst, tropfenweise mit einer Lösung von 1 Mol 187 versetzt, 2 Stunden bei Zimmertemperatur und 1 Stunde unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das verbleibende Öl mit 500 ml Eisessig versetzt. Der kristalline Bodensatz wird abgenutscht, mit Eisessig gewaschen und umkristallisiert. Ausbeute 20 %.

1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-5-hydroxy-indol-3-carbonsäureaethyl-
113)
ester

214

farblose Kristalle

Schmp. 200° (Dioxan-Wasser)

$C_{19}H_{19}NO_4$ (325,4)

Ausbeute 15 %.

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäureaethyl-
ester

208

farblose Kristalle

ber.: 66,38 C gef.: 66,34

Schmp. 118° (Methanol)

5,28 H 5,64

$C_{19}H_{18}ClNO_3$ (343,8)

10,32 Cl 10,04

4,08 N 4,05

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol-3-carbonsäureaethyl-
ester

189

farblose Kristalle

ber.: 66,38 C gef.: 66,65

Schmp. 136° (Methanol)

5,28 H 5,44

$C_{19}H_{18}ClNO_3$ (343,8)

10,32 Cl 10,44

4,08 N 4,14

33 g 185 bzw. 188 werden in 250 ml Dioxan gelöst und mit 250 ml 3 n wässriger Natronlauge versetzt. Es wird 15 Min. zum Sieden erhitzt und bei Zimmertemperatur 25 g Dimethylsulfat hinzugegeben. Man rührt 1 Stunde bei Zimmertemperatur und 3 Stunden unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Wasser versetzt. Der unlösliche Anteil wird abgenutscht, gewaschen und umkristallisiert. Ausbeute 90 %.

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-carbonsäure 209

farblose Kristalle		ber.: 64,67 C	gef.: 64,80
Schmp. 229°	(Zers.)	4,47 H	5,16
	(Dioxan)		
		11,23 Cl	10,28
C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₃	(315,8)	4,43 N	3,87

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol-3-carbonsäure 190

farblose Kristalle			
Schmp. 220°	(Zers.)	ber.: 64,67 C	gef.: 65,09
	(Dioxan)		
		4,47 H	4,74
C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₃	(315,8)	11,23 Cl	11,24
		4,43 N	4,30

56 g Kaliumhydroxid, 14 ml Wasser und 34,4 g 189 bzw. 208 werden gemischt und unter Umrühren auf 235° Innentemperatur erhitzt.

Nach 15 Min. bei $235-240^{\circ}$ läßt man erkalten, versetzt mit Wasser, erhitzt zum Sieden und filtriert. Das Filtrat wird mit verdünnter HCl angesäuert und der Niederschlag nach Stehen in der Kälte abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute 80 %.

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol

210

farblose Kristalle	ber.:	70,74 C	gef.:	70,48
Schmp. 90° (Methanol)		5,19 H		5,42
$C_{16}H_{14}ClNO$ (271,8)		13,05 Cl		13,02
		5,16 N		5,08

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol

191

farblose Kristalle	ber.:	70,74 C	gef.:	69,64
Schmp. 76° (verd. Alkohol)		5,19 H		5,31
$C_{16}H_{14}ClNO$ (271,8)		13,05 Cl		13,26
		5,16 N		4,96

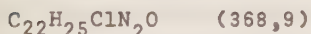
Die Säure 190 bzw. 209 wird i.Vak. auf 250° erhitzt und 15 Min. bei dieser Temperatur belassen, bis kein CO_2 mehr entweicht. Der Kolbeninhalt wird nach dem Erkalten mit Alkohol zur Kristallisation gebracht und umkristallisiert. Ausbeute 85 %.

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-3-piperidinomethyl-indol 211

farblose Kristallfäden	ber.:	71,62 C	gef.:	71,46
Schmp. 113° (n-Hexan)		6,83 H		7,14
C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O (368,9)		7,59 N		7,58

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-3-piperidinomethyl-indol 192

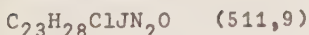
farbloses Öl



3 ml Formaldehydlösung, 5 ml Eisessig und 6 g Piperidin werden unter Eiskühlung gemischt und mit 10 g 210 bzw. 191 versetzt. Man rührt gut durch, läßt über Nacht stehen, erwärmt bis ein klarer Sirup entstanden ist auf dem Wasserbad. Schließlich wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Filtrat alkalisch gemacht. Die ausgefallene Base wird abgetrennt und roh weiterverarbeitet bzw. umkristallisiert. Ausbeute 75 %.

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5(bzw.6)-methoxy-3-piperidinomethyl-indol Methojodid 212 und 193

weißes Pulver



Die Mannich-Basen 192 bzw. 211 werden, wie bei der Darstellung von 103 beschrieben, behandelt und zum Acetonitril-Derivat weiterverarbeitet.

1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-acetonitril 213

farblose Nadeln		ber.: 69,56 C	gef.: 69,90
Schmp. 146°	(Ligroin)	4,86 H	5,22
$C_{18}H_{15}ClN_2O$	(310,8)	11,41 Cl	11,53
		9,01 N	9,98

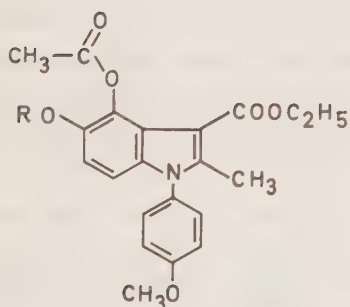
1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-6-methoxy-indol-3-acetonitril 194

farblose Kristalle		ber.: 69,56 C	gef.: 69,78
Schmp. 132°	(Ligroin)	4,86 H	5,39
$C_{18}H_{15}ClN_2O$	(310,8)	9,01 N	9,02

Das Methojodid 193 bzw. 212 wird in einer wässrigen Kaliumcyanidlösung suspendiert und 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird filtriert und aus Ligroin umkristallisiert. Ausbeute 85 %.

farbloße Kristalle		ber.: 65,55 C	gef.: 65,62
Schmp. 182°	(Toluol)	4,89 H	4,80
$C_{18}H_{16}ClNO_3$	(329,8)	10,75 Cl	10,65
		4,25 N	4,28

213 wird in Dioxan gelöst, mit dem doppelten Volumen Aethylen-glykol und dem gleichen Volumen 30 %iger wässriger Kalilauge ver-
setzt. Es wird bis zum Ende der Ammoniakentwicklung zum Sieden
erhitzt. Man versetzt mit Wasser und säuert mit verdünnter HCl an.
Der Niederschlag wird abgenutscht und aus wässrigem Alkohol umkri-
stallisiert. Ausbeute 90 %.



	<u>R</u>
223	H
224	$CH_3-C(=O)-$

-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-4-acetoxy-5-hydroxy-indol-3-carbon-
säureaethylester

223

farblose Kristalle

Schmp. 215°	(Dimethyl- formamid)	ber.: 65,78 C	gef.: 65,79
		5,52 H	5,87
$C_{21}H_{21}NO_6$	(383,4)	3,65 N	3,73

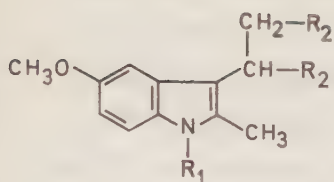
2 Mol p-Benzochinon wurden in 1,5 l Eisessig, der 1 % Acetanhydrid enthielt, gelöst und zu der Lösung zunächst bei Kühlung mit Eiswasser N-(p-Methoxyphenyl)- β -aminocrotonester getropft. Da nach längerem Rühren keine Abscheidung des Indols **214** stattfand, wurde 1 Stunde lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen schied sich **214** ab. Ausbeute 5 %. Die Mutterlaugen wurden eingeeengt und das erhaltene schwarze Öl mit Aceton versetzt. Nach längerem Stehen hatten sich Kristalle gebildet, die aus Dimethylformamid wiederholt umkristallisiert wurden. Ausbeute unter 5 %.

1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-4,5-diacetoxy-indol-3-carbonsäure-
aethylester

224

farblose Kristalle		ber.: 64,94 C	gef.: 64,90
Schmp. 152°	(Methanol)	5,45 H	6,01
$C_{23}H_{23}NO_7$	(425,4)	3,29 N	3,49

223 wurde in Acetanhydrid nach Zusatz einiger Tropfen Pyridin 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Öl kristallisiert mit Methanol. Ausbeute 90 %.



	$\overline{R_1}$	$\overline{R_2}$
225	H	CN
226	H	COOH
230		COOH

(2-Methyl-5-methoxy-indol-3)-bernsteinsäuredinitril 225

farblose Kristalle	ber.:	70,28 C	gef.:	70,56
Schmp. 120° (Toluol)		5,48 H		5,79
C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O (239,3)		17,56 N		17,83

0,01 Mol **153** wird in 500 ml Methanol gelöst und eine wäßrige Lösung von 0,022 Mol KCN in 50 ml hinzugegeben. Es wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen, dann wird mit Wasser versetzt, mit Essigsäure angesäuert, filtriert und umkristallisiert. Ausbeute 70 %.

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-bernsteinsäure 226

farblose Kristalle

Zers. 190°

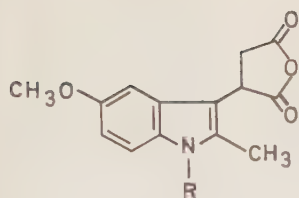
C₁₄H₁₅NO₅ (177,3)

225 wird in 10 %iger wäßriger Natronlauge gekocht bis keine Ammoniakentwicklung mehr feststellbar ist. Der Ansatz wird nach dem Erkalten mit Essigester extrahiert, die Extrakte verworfen, nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase mit verdünnter HCl erneut extrahiert und der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende ölige Rückstand zur Kristallisation gebracht, auf einem Tonteller abgepreßt und zum Anhydrid weiterverarbeitet.

1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-bernsteinsäure 230

farblose Kristalle	ber.:	65,78 C	gef.:	65,79
Schmp. 201° (Zers.)		5,52 H		5,63
(Essigester /n-Hexan)		3,65 N		3,62
$C_{21}H_{21}NO_6$ (383,4)				

5,4 g 229¹⁵²⁾ werden mit 2,3 g Maleinsäureanhydrid gut gemischt und auf einem Ölbad erhitzt bis sich die Schmelze tiefblau färbt (etwa bei 150°). Man beläßt die Schmelze noch 10 Min. bei dieser Temperatur und erwärmt schließlich 2 Stunden mit Natronlauge (10 %). Nach Filtration wird mit verdünnter HCl angesäuert, die abgeschiedene Säure abgenutscht und umkristallisiert. Ausbeute 65 %.



	R
227	H
231	

2-Methyl-5-methoxy-indol-3-bernsteinsäureanhydrid

227

farblose Kristalle	ber.:	64,86 C	gef.:	64,80
Schmp. 186° (Benzol)		5,05 H		5,57
C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ (259,3)		5,40 N		5,30

1-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-bernsteinsäureanhydrid

231

farblose Kristalle	ber.:	69,02 C	gef.:	69,46
Schmp. 169° (Toluol /n-Hexan)		5,24 H		5,07
C ₂₁ H ₁₉ NO ₅ (365,4)		3,83 N		4,04

Die Säure 226 wird über Nacht mit Acetanhydrid bei Zimmertemperatur behandelt, das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der Rückstand mit Acetonitril und Benzol zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute 50 % (ber. auf 225)

Mit 230 wird ebenso verfahren. Ausbeute 80 %.

Aufstellung der Patente P.1) bis P.62)

Patente (P.)	C.A. Vol.	Seite	Jahr
1 Belg. 615395	59	8707 e	1963
2 Belg. 621313	59	11434 d	1963
3 Brit. 948460	60	14477 g	1964
4 Belg. 633314	60	15800 h	1964
5 Brit. 951112	60	15836 e	1964
6 Brit. 957990	61	4319 h	1964
7 Brit. 951111	61	6873 c	1964
8 Neth. 6400813	62	4009 a	1965
9 Belg. 637036	62	10414 m	1965
10 Belg. 637037	62	10415 e	1965
11 Fr. 1386559	62	13129 a	1965
12 Fr. 1384248	62	16197 a	1965
13 Neth. 6405591	62	16198 m	1965
14 Neth. 6404781	62	16198 e	1965
15 Neth. 6408030	63	1770 b	1965
16 U.S. 3161654	63	2957 b	1965
17 Neth. 6406404	63	11511 d	1965
18 Belg. 650447	63	11263 h	1965
19 U.S. 3194811	63	13216 g	1965
20 U.S. 3196162	63	16308 a	1965
21 Neth. 6413757	63	18035 b	1965
22 Span. 311806	64	707 a	1966
23 U.S. 3201414	64	2059 d	1966

24	Span.	311805	64	3488 e	1966
25	Span.	311807	64	6620 b	1966
26	Belg.	649167	64	6620 g	1966
27	Neth.	6502481	64	6621 a	1966
28	Belg.	649169	64	6622 b	1966
29	Belg.	649166	64	6622 f	1966
30	Neth.	6504700	64	9688 b	1966
31	Japan	429('66)	64	12646 d	1966
32	Neth.	6415318	64	19564 d	1966
33	U.S.	3242162	65	688 d	1966
34	Neth.	6508553	65	691 b	1966
35	U.S.	3242193	65	3840 e	1966
36	Neth.	6512436	65	8878 a	1966
37	Neth.	6510648	65	13711 f	1966
38	U.S.	3259622	65	18560 h	1966
39	Neth.	6517259	65	18561 e	1966
40	Span.	319863	65	20101 g	1966
41	Neth.	6517262	65	20102 a	1966
42	U.S.	3271413	65	20134 g	1966
43	Neth.	6517260	66	2473 n	1967
44	Neth	6517257	66	10844 v	1967
45	U.S.	3271416	66	18668 w	1967
46	Neth.	6517265	66	18671 s	1967
47	U.S.	3294811	66	55481 a	1967
48	Neth.	6609138	67	32591 t	1967
49	Neth.	6609940	67	82096 f	1967
50	Neth.	6614354	67	82097 g	1967
51	Neth.	6605169	67	90668 j	1967

52	Neth.	660905807	67	90670 d	1967
53	U.S.	3328423	67	108559 m	1967
54	U.S.	3322786	68	21833 t	1968
55	U.S.	3361940	68	29596 p	1968
56	U.S.	3316260	68	49447 u	1968
57	U.S.	3342834	68	95678 t	1968
58	U.S.	3316267	68	95683 r	1968
59	U.S.	3326930	68	95799 h	1968
60	U.S.	3351630	68	104977 u	1968
61	Japan	15092('67)	68	104976 t	1968
62	U.S.	3336307	69	10359 n	1968

Lebenslauf

Am 15.2.1942 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Werner Kuckländer und seiner Ehefrau Ursula, geb. Kunkel, in Berlin geboren. Vom sechsten bis zum zwölften Lebensjahr besuchte ich in Berlin die Grundschule, anschließend zwei Jahre die Max-Liebermann-Schule und vom 1.4.1956 die Herder-Schule. Ich schloß die Schulausbildung am 31.3.1961 mit bestandener Reifeprüfung ab.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Mommsen-Apotheke, Berlin-Charlottenburg, legte ich am 14.3.1963 die Pharmazeutische Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1963 begann ich das Pharmaziestudium an der Hochschule in Passau. Nach zwei Semestern setzte ich das Studium an der Freien Universität Berlin fort. Hier bestand ich am 30.4.1966 die Pharmazeutische Staatsprüfung.

Nach halbjähriger Tätigkeit in der Jenfelder Apotheke in Hamburg begann ich im November 1966 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin mit der vorliegenden Dissertation. Gleichzeitig wurde ich als wissenschaftlicher Hilfsassistent an der Freien Universität Berlin beschäftigt. Die Bestallung als Apotheker erhielt ich mit Geltung vom 1.5.1967.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Clemens, Eiden, Eser, Frömming, Hänsel, Jahr, Loth, Manecke, Reinert, Schenck, Schmidt, Schulze, Wojahn, Vidic.

